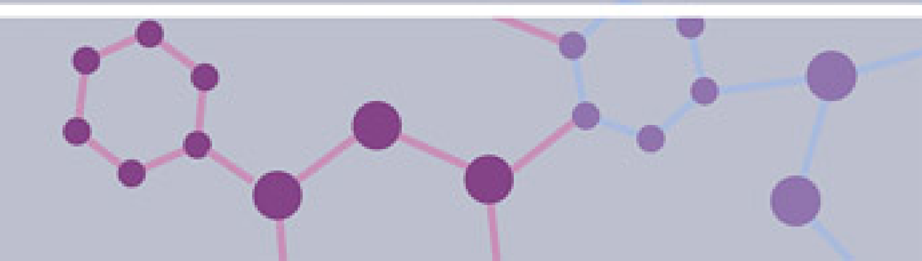
В.С. Чабанова



ФАРМАКОЛОГИЯ

Для учащихся
медицинских колледжей



В. С. Чабанова

ФАРМАКОЛОГИЯ

Рекомендовано
методическим объединением
педагогических работников
учреждения образования
«Могилевский государственный
медицинский колледж»
в качестве учебного пособия
для учащихся фармацевтических
и медицинских колледжей

3-е издание, переработанное

Минск
«Вышэйшая школа»
2022

УДК 615.1(075.32)
ББК 52.81я723
Ч-12

Рецензенты: преподаватель фармакологии высшей квалификационной категории УО «Оршанский государственный медицинский колледж» *Н.В. Шумская* (заместитель директора по учебной работе УО «Оршанский государственный медицинский колледж» *В.А. Маторов*); преподаватель фармакологии высшей квалификационной категории УО «Брестский государственный медицинский колледж» *В.Н. Сыч*

Чабанова, В. С.

Ч-12 Фармакология : учебное пособие / В. С. Чабанова. – 3-е изд., перераб. – Минск : Вышэйшая школа, 2022. – 448 с. : ил.

ISBN 978-985-06-3489-4.

Даны сведения по общей рецептуре, общей фармакологии (фармакодинамике, фармакокинетике, распределении и экскреции лекарственных средств). Освещены вопросы частной фармакологии с описанием каждой фармакологической группы и ее представителей.

Предыдущее издание вышло в 2021 г.

Для учащихся учреждений среднего специального образования по специальности «Фармация».

УДК 615.1(075.32)
ББК 52.81я723

Учебное издание

Чабанова Валентина Степановна

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

3-е издание, переработанное

Редакторы *В.В. Такушевич*, *Т.К. Хваль*. Художественный редактор *Т.В. Шабунько*. Технический редактор *Н.А. Лебедевич*. Компьютерная верстка *Н.В. Шабуни*, *Ю.Н. Трусевич*. Корректор *Т.К. Хваль*.

Подписано в печать 12.12.2022. Формат 84×108/32. Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,52. Уч.-изд. л. 25,09. Тираж 800 экз. Заказ 3952.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/3 от 08.07.2013. Пр. Победителей, 11, 220004, Минск.
e-mail: market@vshph.com http://vshph.com

Открытое акционерное общество «Типография “Победа”». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 2/38 от 29.01.2014. Ул. Тавлая, 11, 222310, Молодечно.

ISBN 978-985-06-3489-4

ОТ АВТОРА

Ежегодно на мировом рынке появляется и регистрируется множество новых лекарственных средств для применения в клинической практике. Изучением действия лекарственных веществ на организм человека занимается фармакология, которая является основой фармакотерапии и рационального применения лекарственных средств.

Велико значение фармакологии для практической медицины и фармации. Среди значительного ассортимента высокоэффективных лекарственных средств регистрируются и используются в медицинской практике оригинальные и воспроизведенные (дженерики) лекарственные средства. Для фармацевтов знание фармакологии имеет особое значение, так как в своей практической работе они непосредственно сталкиваются с многообразием лекарственных средств, имеющихся в аптеке, и дают рекомендации по применению и способам введения.

Основная цель изучения фармакологии – формирование базовых знаний, которые позволят будущим фармацевтам ориентироваться во всевозрастающем потоке новых лекарственных средств и условиях, обеспечивающих эффективное и безопасное их использование в различных областях медицины.

После изучения курса фармакологии учащийся должен усвоить:

- анатомическую, терапевтическую, химическую классификации и характеристики основных фармакологических групп лекарственных средств;
- международные непатентованные наименования и синонимы лекарственных средств, лекарственные средства отечественного производства;
- общие принципы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств;
- области применения лекарственных средств, основные нежелательные реакции и противопоказания;
- принадлежность лекарственного средства к фармакологической и фармакотерапевтической группе;
- взаимозаменяемость лекарственных средств (генерическое или аналогичное по действию лекарственное средство, разрешенное к отпуску без рецепта врача);
- принципы оказания консультативной помощи пациенту по приему лекарственного средства.

Данное учебное пособие соответствует программе обучения медицинских учебных заведений по фармакологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – атриовентрикулярный узел (проводимость)
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БА – бронхиальная астма
БАВ – биологически активные вещества
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КИ – клиническое испытание
КОМТ – катехол-орто-метилтрансфераза
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛС – лекарственное средство
МАО – моноаминооксидаза
МНН – международное непатентованное наименование
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОПС – общее периферическое сопротивление
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОСН – острая сердечная недостаточность
ПАБК – парааминобензойная кислота
ПВС – противовоспалительные средства
ПГ – простагладины
ПД – потенциал действия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СГ – сердечные гликозиды
СД – сахарный диабет
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТАП – тканевый активатор плазминогена
ТТС – трансдермальная терапевтическая система
ФОС – фосфорорганические соединения
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЭРП – эффективный рефрактерный период
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

РАЗДЕЛ I
ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 1. **Предмет и задачи фармакологии, история ее развития**

Фармакология – наука о лекарственных средствах, о взаимодействии лекарственных веществ с организмом человека и о путях изыскания новых лекарственных средств (греч. *pharmacon* – лекарство, *logos* – учение).

Фармакология, используя достижения биологии, физиологии, фармации, химии и других наук, помогает решать проблемы профилактики и лечения заболеваний. Сегодня невозможно представить лечение любого заболевания без применения лекарственных средств.

Лекарственное средство (ЛС) – средство, представляющее собой или содержащее вещество либо комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, медицинской профилактики заболеваний человека либо восстановления, коррекции или изменения физиологических функций его организма посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия для диагностики заболеваний и состояний человека.

Лекарственное вещество – это химическое соединение, которое обладает определенной фармакологической активностью и применяется для профилактики или лечения заболеваний. Лекарственные вещества получают из различных видов лекарственного сырья.

Лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и медицинского применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта.

Существует огромное количество ЛС, каждый год появляется масса новых. Запоминание ЛС осложняется тем, что многие из них имеют несколько названий – синонимов. Это связано с тем, что каждая фирма, выпускающая ЛС, дает ему свое торговое название. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято решение, согласно которому на упаковке ЛС кроме фирменного названия должно быть указано единое международное непатентованное наименование (МНН).

Лекарственный препарат – это лекарственное средство в виде лекарственной формы.

Фармакология состоит из двух разделов: общей фармакологии и частной фармакологии. Общая фармакология изучает общие закономерности действия лекарственного средства на организм. Этот раздел в свою очередь подразделяется на фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика изучает процессы поступления ЛС в организм, их всасывание, распределение в органах и тканях, превращение в организме и выведение.

Задачей ***фармакодинамики*** является изучение локализации, механизмов действия ЛС, а также изменений в деятельности органов и систем под влиянием ЛС, т.е. фармакологических эффектов.

Частная фармакология изучает фармакокинетику и фармакодинамику различных фармакологических групп и отдельных ЛС.

Важной задачей фармакологии является *разработка новых ЛС* как за счет получения новых лекарственных веществ, так и за счет создания комбинаций уже известных.

Источниками получения ЛС являются части растений, внутренние органы и ткани животных и человека, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, синтетические вещества.

Основными направлениями создания ЛС являются:

- химический синтез (около 70% всех лекарственных средств);
- получение ЛС из лекарственного сырья – растительного, животного, минералов, продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов;
- биотехнология (клеточная и генная инженерия).

Разработка ЛС включает поиск новых фармакологически активных веществ или новых комбинаций фармакологически активных веществ и последующее изучение их свойств. В целях изучения эффективности и безопасности ЛС проводятся химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и иные доклинические исследования на животных.

При наличии положительных результатов доклинических исследований эффективности и безопасности ЛС Министерство здравоохранения принимает решение о назначении клинических испытаний.

Клиническое изучение нового ЛС проводится обычно в крупных клиниках с применением объективных методов регистрации фармакологических эффектов (табл. 1). *Цель клинического испытания* (КИ) – оценить терапевтическую или профилактическую эффективность и переносимость нового

ЛС, установить наиболее рациональные дозы и схемы его применения, а также сравнить эффективность и безопасность с уже существующими ЛС.

Таблица 1. **Этапы исследования ЛС**

Этапы исследования	Описание исследования	Цель
Доклинические научные исследования	Изучение фармакологических эффектов и токсичности новых веществ *in vitro* на моделях животных	Оценка переносимости, фармакологической эффективности и токсичности ЛС на животных различных видов
Клинические исследования:		
фаза 1	Испытания ЛС на здоровых добровольцах	Установить переносимость нового ЛС, в ряде случаев его фармакокинетический и фармакодинамический профиль ЛС
фаза 2	Испытания ЛС на группах пациентов (< 100 чел.) с заболеванием, для лечения которого предполагается его использовать	Установить эффективность и безопасность ЛС. Определить терапевтическую дозу
фаза 3	Крупномасштабные КИ на больших группах (> 1000 чел.) пациентов с различной сопутствующей патологией	Получение данных об эффективности и безопасности ЛС с целью оценки показателя «польза/риск»
фаза 4	КИ, проводимые после регистрации ЛС в течение 10 лет	Выявление отличий нового ЛС от других ЛС той же группы, сравнение с аналогичными ЛС по эффективности и безопасности

Для объективизации результатов чаще всего используется метод «плацебо» (от лат. *placeo* – понравлюсь). ***Плацебо*** (***пустышка***) – это вещества, которые по внешнему виду, запаху, вкусу и другим свойствам похожи на испытуемое ЛС, но его не содержат. Пациенты не знают, что именно им назначено – ЛС или плацебо. Однако наибольшей достоверности удается добиться при использовании «двойного слепого метода», при котором о применении плацебо не знают не только пациенты, но и лечащие врачи.

Материалы клинических испытаний вновь поступают в Фармакологический комитет, который дает окончательное заключение о ценности ЛС и регистрирует его. Только после

этого ЛС может применяться в медицинской практике. После регистрации начинается 4-я фаза клинических испытаний.

Клинические исследования новых ЛС предполагают соблюдение этических принципов. Необходимо добровольное согласие пациентов в письменной форме на участие в определенной программе изучения нового ЛС. Нельзя проводить испытания на детях, на беременных, на больных психическими заболеваниями. Применение плацебо исключено, если заболевание угрожает жизни больного. Для решения этих задач существуют специальные этические комитеты, которые рассматривают различные аспекты проведения испытаний новых ЛС.

Зарегистрированное Министерством здравоохранения ЛС вносится в Государственный реестр лекарственных средств с присвоением ему регистрационного номера.

Государственный реестр лекарственных средств – это федеральная информационная система, которая содержит сведения о ЛС для медицинского применения, прошедших государственную регистрацию, фармацевтических субстанциях, входящих в состав ЛС, и фармацевтических субстанциях, не используемых при производстве ЛС. Он является официальным документом, который должен использоваться учреждениями и специалистами при подготовке справочников, инструкций, методических указаний и других материалов по разрешенным для применения ЛС или ранее разрешенным, но исключенным из номенклатуры. Структура, порядок формирования и ведения Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь утверждены Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 1 апреля 2015 г. № 254 «О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) лекарственных средств и фармацевтических субстанций». При составлении реестров используются официальные первичные документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь – регистрационное удостоверение, приказы о разрешении к медицинскому применению, фармакопейные статьи, нормативные документы на зарубежные ЛС.

Реестр в настоящее время ведется в электронном виде с применением автоматизированной системы путем внесения в реестр реестровых записей, в которые ежемесячно вносятся необходимые изменения и дополнения. Ведение Государственного реестра осуществляется путем включения в него сведений о ЛС и фармацевтических субстанциях, зарегистрированных в Республике Беларусь и разрешенных к промышленному производству, реализации и медицинскому применению.

Реестровая запись в отношении ЛС содержит следующую информацию: русское, латинское и международное непатентованное наименование (МНН) ЛС, форма выпуска и страна-изготовитель, дата регистрации и регистрационный номер.

Государственный реестр размещается на официальных сайтах Министерства здравоохранения и РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Сведения, содержащиеся в Государственном реестре, являются открытыми и доступными для всеобщего ознакомления. Таким образом, врач всегда может убедиться в том, что назначает пациенту ЛС, которое зарегистрировано на территории Республики Беларусь в установленном порядке.

Государственный Реестр лекарственных средств является изданием, необходимым не только работникам здравоохранения, но и всем органам государственной власти, участвующим в регулировании лекарственного обращения и контроле за ним.

Краткий исторический очерк развития фармакологии. Учение о лекарствах является одним из самых древних медицинских дисциплин. Первыми средствами лечения болезней были растения. В Древней Греции Гиппократ (III век до н.э.) использовал для лечения заболеваний различные лекарственные растения. При этом он рекомендовал пользоваться целыми необработанными растениями. Позднее во II в до н.э. римский врач К. Гален пришел к выводу, что в лекарственных растениях содержатся действующие вещества, которые нужно отделить от балластных веществ. С этого времени стали применяться извлечения (вытяжки) из лекарственных растений.

Большое количество лекарственных растений упоминается в сочинении «Канон врачебной науки» медика эпохи Средневековья Абу Ибн Сины (Авиценны).

В России первое руководство по лекарствоведению было издано в 1783 г. и называлось «Врачебное веществословие». Автором этого труда был профессор Казанского университета Н.М. Максимович-Амбодик.

Возникновение научной фармакологии относится к XIX в., когда из растений впервые были выделены отдельные вещества, получены первые синтетические соединения. Экспериментальная физиология, родившаяся в эту эпоху, открыла фармакологии пути изучения действия лекарств на организм. Большую роль в развитии экспериментальной фармакологии сыграл русский фармаколог А.П. Нелюбин. Он проводил исследования на животных. Им написано более 50 работ, из которых наиболее важная – «Фармакография».

В 1864 г. кафедру фармакологии Московского университета возглавил А.А. Соколовский – автор капитального руководства по фармакологии, основанного на химико-физиологических началах.

В это время химики и фармакологи начали интенсивную работу по синтезу и изучению новых ЛС. Появились снотворные, жаропонижающие, дезинфицирующие средства, местные анестетики, были открыты структуры алкалоидов.

Дальнейшему развитию лекарствоведения способствовали успехи микробиологии и физиологии. Работы Л. Пастера, И.И. Мечникова, Р. Коха стимулировали поиски противомикробных средств.

Большое значение имели труды Н.И. Пирогова, впервые в России применившего этиловый эфир для обезболивания в хирургии, С.П. Боткина – основоположника экспериментально-клинического метода в изучении действия лекарственных веществ на организм.

На новую ступень экспериментальная фармакология была поднята И.П. Павловым. Он возглавил кафедру фармакологии Военно-медицинской академии и с 1891 по 1895 г., издавая статьи и доклады по проблемам фармакологии, в дальнейшем по фармакологии условных рефлексов.

После И.П. Павлова кафедру фармакологии Военно-медицинской академии возглавил Н.П. Кравков, явившийся основоположником советской фармакологии. Н.П. Кравков выполнил со своими учениками большое число экспериментальных работ, изучал зависимость между структурой соединений и их физиологической активностью. Многие исследования были посвящены фармакологии ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринных желез, обмена веществ. Им написан учебник по фармакологии, выдержавший 14 изданий.

В XX в. фармакология достигла больших успехов. Появился ее новый раздел – химиотерапия. Синтезированы антибиотики, противотуберкулезные, сульфаниламидные ЛС. В арсенал ЛС вошли инсулины и другие гормональные ЛС. Позже были открыты высокоактивные противовоспалительные средства, психотропные, противобластомные и другие ЛС, что позволяет успешно лечить различные заболевания.

Большую роль в развитии фармакологии сыграли также такие ученые, как М.Н. Николаев, В.Н. Скворцов, С.В. Аничков, Н.В. Вершинин, Н.А. Семашко, М.Д. Машковский и др.

Основоположником белорусской фармакологии является профессор К.С. Шадурский. Основные научные труды его посвящены фармакологии аналептиков и наркотических средств, сердечных гликозидов, токсикологии диоксанов, нитрилов, фосфорорганических соединений.

В настоящее время фармакология развивается по следующим основным направлениям:

- изучение механизма действия ЛС на функции организма, а также внедрение методов оценки эффективности и безопасности;
- изучение фармакокинетики ЛС;
- изучение механизмов взаимодействия ЛС.

Контрольные вопросы и задания

1. Что изучает фармакология?
2. Из каких разделов состоит фармакология?
3. Что является источниками получения ЛС?
4. Назовите фазы клинических испытаний ЛС.
5. Назовите ученых-фармакологов, основные направления развития фармакологии.

Глава 2. **Вопросы фармакокинетики**

Фармакокинетика (от греч. *pharmacon* – лекарство, *kineo* – двигать) – раздел фармакологии о закономерностях поступления ЛС, их всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении из организма.

Пути введения

От пути введения ЛС в организм зависит:

- скорость всасывания и наступления эффекта;
- выраженность эффекта;
- продолжительность действия.

Все пути введения делятся на две группы:

- энтеральные (от греч. *enteron* – кишка) – через пищеварительный тракт;
- парентеральные (от греч. *para* – около) – минуя пищеварительный тракт.

К *энтеральным путям* введения относятся:

- пероральный – внутрь, через рот (*per os*);
- сублингвальный – под язык (*sub lingua*);

• ректальный – через прямую кишку (*rectum*);
• буккальный и др.

Пероральный путь – наиболее распространенный, удобный и простой способ, не требующий стерилизации (исключая новорожденных), специального медицинского персонала и технического оснащения. Таким путем можно вводить большинство ЛС (жидкие и твердые лекарственные формы). Однако при этом действие лекарственного вещества развивается только через определенный промежуток времени – 20–30 мин, когда оно попадет в системный кровоток (рис. 1). Вещество подвергается обработке пищеварительными соками, при этом может частично разрушаться. Всасывание происходит в основном в тонком кишечнике, через систему воротной вены ЛС попадает в печень (в печени возможна его инактивация) и затем в общий кровоток. В результате активность ЛС снижается в несколько раз. Если ЛС назначено после еды, то в кишечник и в кровь оно попадает спустя более значительное время, поэтому для оказания экстренной помощи этот путь введения непригоден. Некоторые лекарственные вещества, принятые внутрь, полностью разрушаются в желудочно-кишечном тракте (адреналин, инсулин и др.).

Сублингвальный путь введения используется для высокоактивных веществ, применяемых в малых дозах из-за небольшой вса-

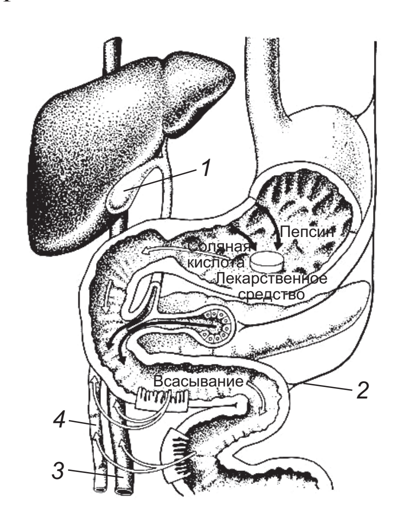


Рис. 1. Пероральный путь введения:
1 – желчный пузырь; *2* – поджелудочная железа; *3* – портальная вена; *4* – лимфатический проток

сывающей поверхности подъязычной области. С этой целью применяют таблетки, способные медленно растворяться. Их держат во рту до полного рассасывания. Всасывание осуществляется быстро (2–3 мин), через верхнюю полую вену ЛС попадает в кровь, минуя печень. Этот способ часто используется для оказания экстренной помощи при приступах стенокардии, гипертензии.

Ректальный путь введения имеет преимущества перед пероральным, так как всасывание происходит несколько быстрее через нижнюю полую вену, минуя печень. Для ректального введения используются суппозитории или микроклизмы до 100 мл, подогретые до температуры тела. Этот путь введения выбирают, когда хотят избежать воздействия веществ на печень (например, при ее заболеваниях) или если вещество разрушается в печени. Фармакологический эффект при введении в прямую кишку часто более выражен, чем при приеме через рот. Ректально ЛС удобно вводить детям, лицам в бессознательном состоянии.

Буккальный путь введения заключается в нанесении полимерных пластинок, содержащих действующее вещество, на слизистую верхней десны над клыками. Вещество постепенно высвобождается и оказывает действие (пластинки с *нитроглицерином* при стенокардии).

Парентеральные пути введения делятся на инъекционные и неинъекционные. *Инъекционные пути* введения применяются для оказания скорой и неотложной помощи, и для лекарств, разрушающихся под действием пищеварительных соков. ЛС вводится с помощью шприцев с нарушением целостности тканей, поэтому оно должно быть стерильно.

В подкожную жировую ткань вводят обычно изотонические водные или масляные растворы. Нежелательно вводить суспензии (возможны инфильтраты), нельзя вводить раздражающие и гипертонические растворы (возможны некрозы ткани). Этот инъекционный путь введения наиболее болезненный, так как в поверхностных тканях большое количество нервных окончаний. Эффект развивается через 5–15 мин.

При *внутримышечном пути* ЛС вводят в мышцу ягодицы в верхний наружный квадрант. Вещества всасываются несколько быстрее (5–7 мин), чем при подкожном пути, и более полно. Внутримышечно можно вводить изотонические водные растворы, масляные растворы и суспензии. Не рекомендуется вводить раздражающие и гипертонические растворы.

Наиболее быстро проявляется фармакологическое действие лекарственных средств при использовании *внутривенного пути* введения. Внутривенно вводят исключительно водные растворы, в том числе раздражающие и гипертонические. ЛС вводят в вену медленно (в течение нескольких минут, а при капельном введении – до нескольких часов), предварительно разбавив их изотоническими *растворами глюкозы* или *натрия хлорида*, чтобы не создавать в крови сразу большие концентрации вводимого вещества, которые могут быть опасны для деятельности сердца и центральной нервной системы (ЦНС). Нельзя вводить внутривенно масляные растворы и суспензии во избежание эмболий (рис. 2).

Субарахноидальный путь введения используется в случаях плохой проницаемости веществ через гематоэнцефалический барьер (некоторые антибиотики для лечения менингита), а также при введении некоторых местных анестетиков. Лекарство вводится под оболочку спинного мозга.

При *внутриартериальном пути* введения лекарство вводят в артерию, которая снабжает кровью данный орган.

К *неинъекционным путям* введения относятся: ингаляционный, интраназальный, трансдермальный, интравагинальный, в наружый слуховой проход, конъюнктивальный и др.

Ингаляционный путь применяется для введения путем вдыхания газообразных, летучих жидких веществ и мельчайших порошков. Таким способом вводят некоторые средства для наркоза, а также аэрозоли для экстренной помощи при приступах бронхиальной астмы и в некоторых других случаях.

При *интраназальном пути* введения вещества вводят в полость носа в виде капель или специальных интраназальных спреев. Всасывание происходит со слизистой оболочки полости носа.

При *трансдермальном пути* введения некоторые липофильные лекарственные вещества в форме дозированных мазей или пластырей (трансдермальные терапевтические системы)

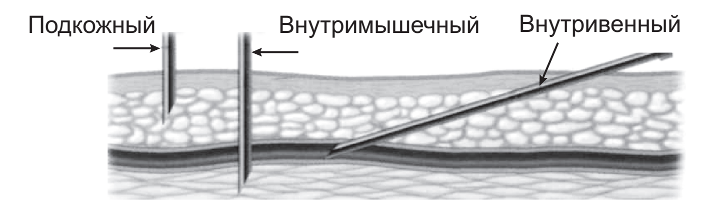


Рис. 2. Инъекционные пути введения ЛС

наносятся на кожу, всасываются с ее поверхности в кровь (при этом вещества попадают в системный кровоток, минуя печень) и оказывают резорбтивное действие.

Кроме того, лекарственные вещества наносят на кожу или слизистые оболочки для получения местного действия. В таких случаях используют специальные лекарственные формы для наружного применения (мази, кремы, растворы для наружного применения и т.д.). При этом всасывание лекарственных веществ в кровь является нежелательным.

Лекарственные вещества можно вводить также в полость плевры (противотуберкулезные средства), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите), в тело и в просвет органа.

Всасывание

Всасывание (от лат. *absorbeo* – всасываю) (***абсорбция***) – преодоление барьеров, разделяющих место введения ЛС и кровяное русло. Полнота всасывания зависит от разных факторов: лекарственной формы, степени измельченности, pH среды, активности ферментов, растворимости, наличия пищи в пищеварительном тракте и др. Проникновение в кровь является обязательным условием успешной фармакотерапии для большинства ЛС резорбтивного действия.

Существуют следующие способы проникновения веществ через биологические мембраны: пассивная диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз. Путем *пассивной диффузии* вещества проникают через мембрану по градиенту концентрации (если концентрация вещества с одной стороны мембраны выше, чем с другой, то вещество перемещается через мембрану от большей концентрации к меньшей). Этот процесс не требует затраты энергии. Биологические мембраны в основном состоят из липидов, поэтому таким способом через них легко проникают вещества, растворимые в липидах и не имеющие заряда, т.е. липофильные неполярные вещества. И напротив, гидрофильные полярные соединения непосредственно через липиды мембран практически не проникают. Гидрофильные соединения всасываются путем *фильтрации* и *активного транспорта*, который осуществляется с помощью специальных транспортных систем.

Наиболее важны проблемы нестабильности всасывания при пероральном пути введения ЛС. Скорость всасывания

снижается за счет наличия пищи, которая адсорбирует на себе лекарственное вещество, в желудке и верхнем отделе кишечника. Обычное правило – принимать ЛС натощак, если они не повреждают слизистую желудка, как, например, *аспирин*. При этом ЛС рекомендуется запивать достаточным количеством воды (не менее 200 мл). В этом случае ускоряется прохождение в кишечник, всасывание. Меньше риск повреждения слизистой.

Всасывание может замедлиться за счет дисфункционального состояния пищеварительного тракта, в первую очередь кишечника (нарушения перистальтики и состояния слизистой). Снижено всасывание ЛС при нарушениях кровообращения в кишечнике. Всасывание меняется в связи с возрастом больного.

Для каждого ЛС определяется специальный показатель – биодоступность. ***Биодоступность*** – это количество лекарственного вещества, доходящее до места его действия в организме человека или животного (способность препарата усваиваться). Биодоступность – это главный показатель, характеризующий количество потерь, т.е. чем выше биодоступность лекарственного вещества, тем меньше его потерь будет при усвоении и использовании организмом. На биодоступность влияют количество лекарственного вещества, высвобождающегося из таблетки, разрушение веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), нарушение всасывания за счет активной перистальтики, связывание лекарственных веществ с различными сорбентами, в результате чего они перестают всасываться.

Некоторые вещества имеют очень низкую биодоступность (10–20%), несмотря на то что хорошо всасываются в ЖКТ. Это связано с высокой степенью их метаболизма в печени. Чем выше биодоступность, тем ценнее ЛС системного действия.

Для сравнительной характеристики ЛС, производимых различными фармацевтическими предприятиями и содержащих одно и то же вещество в одинаковой дозе, используют понятие *биоэквивалентность*. Два препарата считаются биоэквивалентными, если они обладают одинаковой биодоступностью и константой скорости всасывания (характеризует скорость поступления лекарственных веществ в системный кровоток из места введения). При этом биоэквивалентные ЛС должны обеспечивать одинаковую скорость достижения максимальной концентрации вещества в крови.

Распределение ЛС в организме, депонирование

После попадания лекарственного вещества в кровь оно разносится по всему организму и распределяется в соответствии со своими физико-химическими и биологическими свойствами. Равномерность или неравномерность распределения определяется их физико-химическими свойствами, условиями кровотока, а также способностью лекарственных веществ проникать через биологические барьеры: гематоэнцефалический (препятствует проникновению вещества из крови в ЦНС), гематоофтальмологический (препятствует проникновению веществ из крови в ткани глаза), плацентарный (препятствует проникновению веществ из организма матери в организм плода). Особыми барьерами являются кожа и клеточные мембраны.

Стенка кровеносного сосуда имеет характер пористой мембраны. Гидрофильные соединения проникают внутрь сосуда через поры мембраны благодаря фильтрации, а липофильные – непосредственно через структуры мембраны путем простой диффузии. Затем из сосудов вещество проникает в интерстициальную (межклеточную) жидкость, окружающую сосуды. Из них липофильные вещества внутрь близлежащих клеток, а гидрофильные вещества через мембраны клеток не проходят (рис. 3).

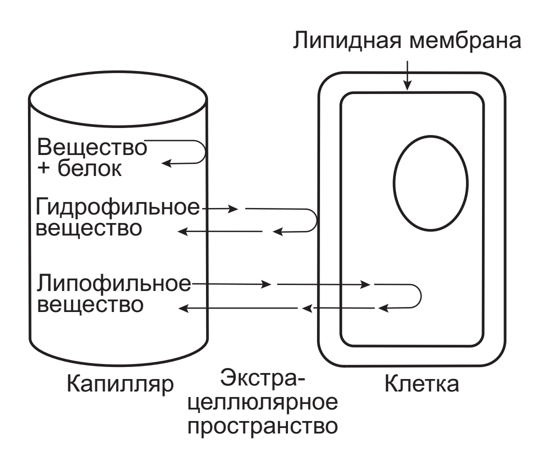


Рис. 3. Зависимость распределения ЛС от его физико-химических свойств

В процессе распределения в организме часть лекарственного средства может накапливаться (депонироваться) в органах и тканях. Многие вещества соединяются с белками плазмы крови. В таком состоянии они неактивны и плохо проникают в другие органы и ткани. Но из этих связей (или «депо») постепенно высвобождается часть активного лекарственного вещества, которое оказывает фармакологическое действие. Это обеспечивает *пролонгирование действия* ЛС.

Метаболизм

Органические вещества подвергаются в организме различным химическим превращениям (*биотрансформации*). Выделяют два вида превращений лекарственных веществ: метаболическую трансформацию и конъюгацию. ***Метаболическая трансформация*** – превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. ***Конъюгация*** – биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок (рис. 4).

Эти процессы влекут за собой инактивацию или разрушение ЛС и детоксикацию, образование менее активных соединений в случае использования их в активной форме, гидрофильных и легко выводимых из организма.

Иногда в результате метаболизма некоторых веществ образуются более активные соединения – *фармакологически активные метаболиты*. В этом случае речь идет о *пролекарстве*.

Главная роль в биотрансформации принадлежит микросомальным ферментам печени, поэтому говорят о барьерной и обезвреживающей функции печени. При заболеваниях печени нарушаются процессы биотрансформации и несколько усиливается действие ЛС (за исключением пролекарств).

Большое практическое значение имеет влияние одних ЛС на метаболизм других из-за изменения активности микросомальных ферментов. Некоторые ЛС усиливают (индуцируют) активность ферментов, снижая при этом концентрацию других, другие, напротив, ингибируют активность ферментов. К *индукторам* относятся *фенобарбитал*, *рифампицин*, *преднизолон*, *диазепам*. К *ингибиторам* относятся *циметидин*, *хлорамфеникол*, β-адреноблокаторы, *эритромицин*, *амиодарон*, *лидокаин*.

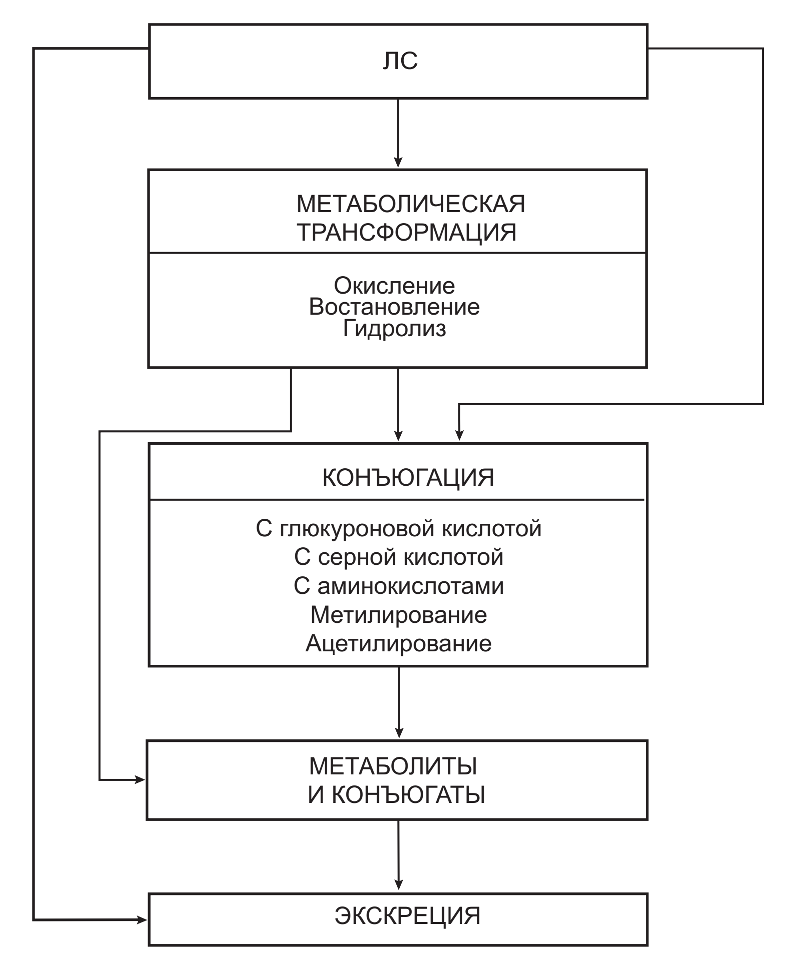


Рис. 4. Пути биотрансформации ЛС в организме

Выведение ЛС из организма (экскреция)

Через определенное время ЛС выводятся из организма в неизмененном виде или в виде метаболитов. Основной способ выведения – фильтрация. Гидрофильные (растворимые в воде) вещества выделяются почками в неизмененном виде. Таким способом выделяется большинство ЛС. Поэтому при отравлении для ускорения удаления яда из организма вводят диуретики (рис. 5).

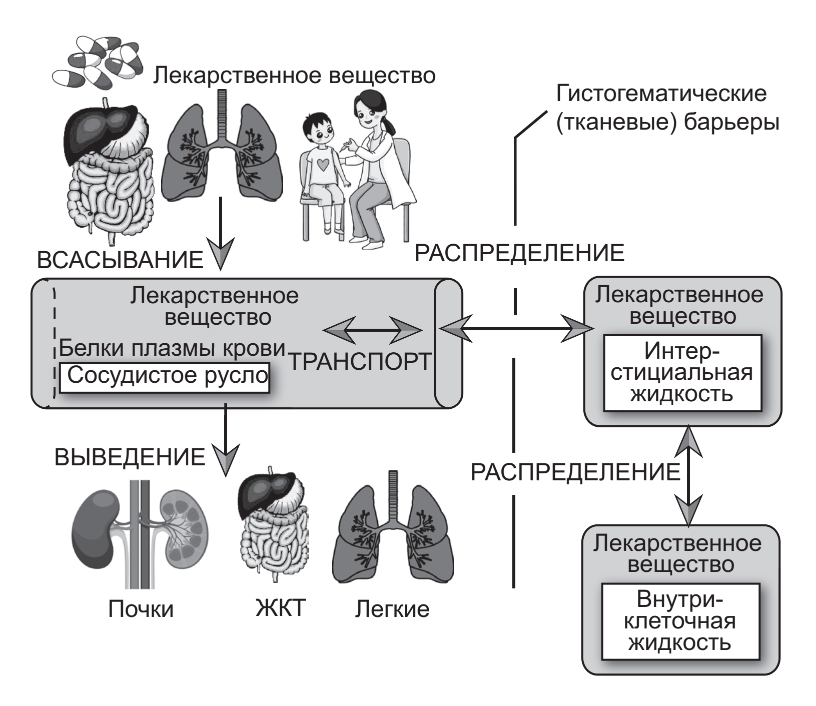


Рис. 5. Всасывание, транспорт, распределение и выведение ЛС

Выделение ЛС может резко снижаться при заболеваниях почек и при недостаточности кровообращения. У детей и пожилых лиц эффективность почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации снижены, поэтому потенциально токсичные ЛС (особенно нефротоксичные) необходимо вводить в меньших дозах и с большими интервалами.

Многие липофильные (растворимые в жирах) лекарственные вещества и их метаболиты выводятся через печень в составе желчи, поступающей в кишечник. Выделившиеся в кишечник с желчью ЛС и их метаболиты могут выделиться с калом, всосаться обратно в кровь или подвергаться метаболизму ферментами желчи, кишечника. Повторно всасываясь в кишечнике в кровь, ЛС могут подвергаться кишечно-печеночной циркуляции (энтерогепатической кумуляции) – *дигитоксин*, *фенитоин*.

Лекарственные вещества могут выводиться через потовые и сальные железы (*йод*, *бром*, *салицилаты*). Летучие лекарственные вещества выделяются через легкие с выдыхаемым воздухом. Молочные железы выделяют с молоком различные

соединения (снотворные, спирт, антибиотики, сульфаниламиды), что следует учитывать при назначении ЛС кормящим женщинам.

Процесс освобождения организма от ЛС в результате инактивации и выведения обозначается термином *элиминация* (от лат. *eliminare* – изгонять).

Глава 3. **Вопросы фармакодинамики**

Фармакодинамика (от греч. *pharmakon* – лекарство, *dinamis* – сила) – раздел фармакологии, который изучает действие ЛС на организм. Здесь уместно привести различие между терминами *действие* и *эффект*. Сначала лекарственное вещество взаимодействует с мембранами клеток или другими ее компонентами. Это первичное взаимодействие, и обозначается оно термином *действие*. В результате первичного действия изменяется функция мембран клетки, клеточных ферментов и развивается эффект вещества (изменение работы сердца, устранение спазма бронхов, понижение или повышение артериального давления и т.д.).

Механизм действия ЛС

Лекарственные вещества, воздействуя на организм, вызывают изменения в деятельности определенных органов, тканей и систем (усиливают работу сердца, устраняют спазм бронхов, понижают или повышают артериальное давление и т.д.). Подобные изменения называются *фармакологическими эффектами*. Для каждого ЛС характерны определенные фармакологические эффекты. Совокупность эффектов ЛС характеризует *спектр его действия*.

Все эффекты являются результатом взаимодействия ЛС с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов или внеклеточными образованиями (например, ферментами). Под ***механизмом действия*** ЛС понимают характер взаимодействия его с клетками, обусловливающий специфические для данного вещества фармакологические эффекты.

Фармакологические эффекты большинства лекарственных веществ вызываются их действием на определенные биохимические субстраты, так называемые мишени.

К основным мишеням для лекарственных веществ относятся:

• рецепторы;
• ионные каналы;
• ферменты;
• транспортные системы.

➢ Чаще всего лекарственные вещества взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточных мембран, через которые осуществляется регуляция деятельности органов и систем.

Чтобы иметь возможность пройти через липидную мембрану и попасть внутрь клетки, некоторые вещества должны взаимодействовать с заряженными группами белков на поверхности мембраны, образовать с ними ионные или водородные связи. Функция некоторых белков в составе клеточных мембран заключается как раз в том, чтобы переносить внутрь или наружу вещества, способные образовать с ними связи (рис. 6).

Рецепторы – это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют медиаторы или биологически активные вещества (БАВ). В качестве рецепторов могут выступать карбоксильные группы белка, аминогруппы, сульфгидрильные группы, остатки фосфорной кислоты. С рецепторными группами ЛС может связываться с помощью ионной, водородной, ван-дер-ваальсовых связей, а также ковалентных связей, последний вид связей наиболее прочный.

Лекарственные вещества, стимулирующие (возбуждающие) эти рецепторы и вызывающие такие эффекты, как и эндогенные вещества (медиаторы, гормоны и другие БАВ), получили название *миметиков* (от греч. *mimesis* – подражание), или *стимуляторов*, или *агонистов* (от греч. *agonistes* – соперник, *agon* – борьба). Агонисты благодаря сходству с естественными медиаторами стимулируют рецепторы, но действуют более

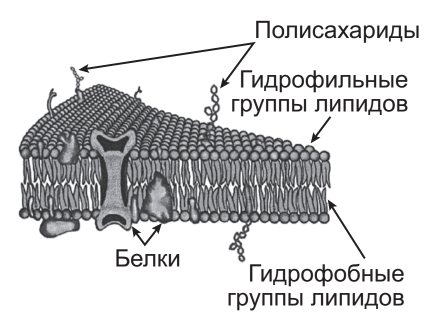


Рис. 6. Структура клеточной мембраны

продолжительно в связи с их большей устойчивостью к разрушению.

Вещества, угнетающие (блокирующие) рецепторы и препятствующие действию эндогенных веществ, называются *блокаторами*, или *ингибиторами*, или *антагонистами*. Антагонисты, занимая рецепторы, не вызывают их активацию и не позволяют естественному агонисту активировать рецепторы (рис. 7).

➢ Во многих случаях действие ЛС связано с их влияниями на *ферментные системы* или *отдельные ферменты*, которые участвуют в синтезек БАВ или медиаторов.

➢ Одной из мишеней для действия лекарственных веществ являются *потенциалозависимые ионные каналы*, которые избирательно проводят Na^+, Ca^{2+}, K^+ и другие ионы через клеточную мембрану. Лекарственные вещества могут или блокировать ионные каналы и таким образом нарушать проникновение ионов по этим каналам через мембрану клетки, или активировать эти каналы, т.е. способствовать их открыванию и прохождению

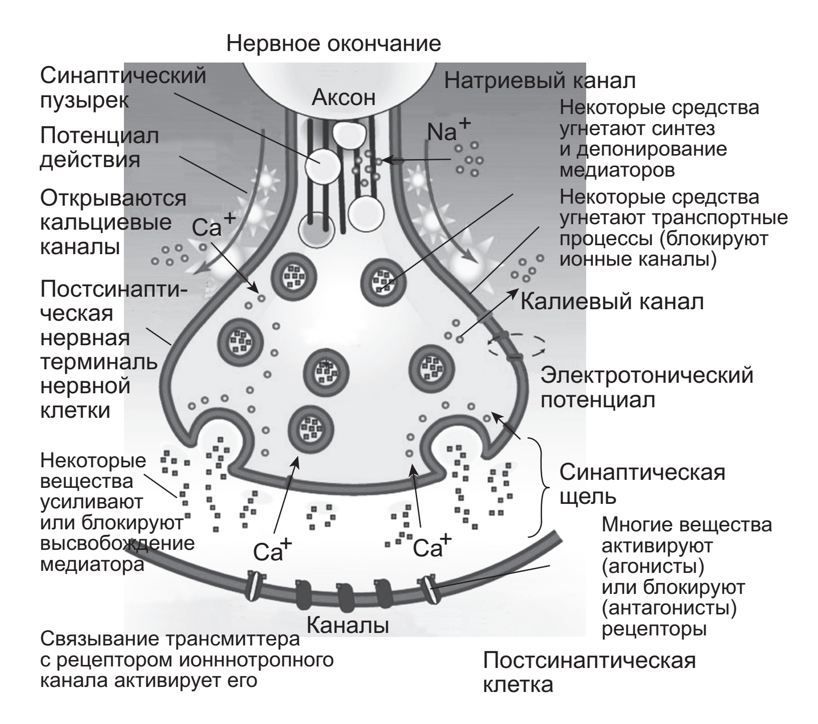


Рис. 7. Принципы действия лекарственных веществ в области синапса

ионных токов. Многие лекарственные вещества, которые широко используются в медицинской практике, являются блокаторами ионных каналов.

Лекарственные средства могут действовать на *транспортные системы* (транспортные белки), которые переносят молекулы некоторых веществ или ионы через мембраны клеток.

Ряд ЛС влияют на *метаболические процессы* внутри клетки, вступают в химическое взаимодействие с эндогенными веществами, а также проявляют другие механизмы действия, которые будут рассмотрены в соответствующих разделах частной фармакологии.

Действие ЛС может быть специфическим и неспецифическим. К ЛС, обладающим *специфическим действием*, относятся ЛС, действующие на определенные воспринимающие субстанции (рецепторы, каналы и др.) и вызывающие определенный фармакологический эффект. Ярким примером может служить действие ЛС, блокирующих или возбуждающих симпатическую или парасимпатическую нервную систему. К *неспецифическим* относятся вызываемые ЛС разнообразные эффекты, ни один из которых невозможно обозначить как основной фармакологический эффект. К таким ЛС относятся витамины, микроэлементы, адаптогены и др.

Селективность действия – это способность оказывать определенный желаемый эффект и не вызывать другие нежелательные реакции благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов, каналов, ферментов и др.

Фармакологическая активность – способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

Эффективность – характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека.

Виды действия ЛС

Различают несколько видов действия ЛС.

➢ **В зависимости от локализации фармакологических эффектов.**

Местное действие – проявляется в местах приложения (нанесения или введения) лекарственного вещества. Та-

ким действием обладают местноанестезирующие, вяжущие средства.

Большинство ЛС при введении в кровь разносится по организму и оказывает *общее*, или *резорбтивное* (лат. *resorbtio* – всасывание), действие на весь организм.

Особенности действия каждого ЛС определяются чувствительностью к нему органов и тканей. Резорбтивное действие, сказывающееся преимущественно на определенных органах и тканях, называется *избирательным* (*селективным*). Например: избирательное действие сердечных гликозидов на миокард.

➢ **По механизму возникновения эффектов.**

Прямое действие проявляется в тканях при непосредственном контакте с лекарством: действие сердечных гликозидов непосредственно на миокард, при этом увеличивается сила его сокращений, а также за счет улучшения кровообращения повышается деятельность почек и усиливается мочеотделение. Такое действие, которое является следствием прямого, называется *косвенным*.

Разновидностью косвенного действия является *рефлекторное*, в котором наибольшее значение имеют рефлекторные нервные связи. Воздействие ЛС на ткань приводит к раздражению и возбуждению чувствительных нервных рецепторов. Возбуждающие импульсы по рефлекторной дуге передаются в ЦНС и на другие органы и ткани, вызывая изменение их деятельности. Например, при вдыхании *раствора аммиака* рефлекторно стимулируется дыхательный центр.

Действие ЛС называется *обратимым*, если изменения в органах и тканях исчезают после прекращения его применения (например, средства для наркоза), и *необратимым*, если изменения не исчезают (прижигающие, коагулирующие, цитостатические средства).

➢ **По клиническому проявлению.**

Различают главное и нежелательное действие.

Под ***главным действием*** понимают положительное, желаемое, лечебное действие ЛС, которое обусловливает его применение, которое используется в каждом конкретном случае с лечебной или профилактической целью.

Нежелательное действие – реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, дигностики, лечения заболевания или для реабилитации.

Согласно Закону Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» ***нежелательная реакция*** – это непреднамеренная неблагоприятная реакция организма человека, связанная с применением лекарственного препарата или исследуемого лекарственного препарата и предполагающая наличие возможной взаимосвязи с применением таких лекарственных препаратов.

Нежелательные реакции различают неаллергической и аллергической природы.

Неаллергическими нежелательными реакциями считают те эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия. Нежелательное действие может быть направлено на нервную систему, кровь, органы кровообращения, дыхание, пищеварение, почки и др.

В основе *аллергических реакций* лежат иммунные механизмы. Лекарственные вещества в этом случае играют роль антигенов (аллергенов). Аллергические реакции не зависят от дозы вводимого вещества и разнообразны по своему характеру и тяжести: от легких кожных проявлений до анафилактического шока.

При передозировке (выше максимальной терапевтической дозы) сильнодействующие вещества оказывают *токсическое действие.* Оно проявляется в значительном, иногда необратимом нарушении функций отдельных органов и систем.

При назначении ЛС беременным женщинам возможно *отрицательное действие на развитие плода.* При приеме некоторых ЛС в первом триместре беременности (первые 12 недель) может быть нарушение внутриутробного развития плода и появление врожденных уродств (заячья губа, отсутствие конечностей и др.). Такое действие называется *тератогенным* (от греч. *teras* – урод).

Неблагоприятное действие веществ на зародыш (в начале беременности), приводящее к его гибели и выкидышу, обозначают термином *эмбриотоксическое* (от греч. *embryon* – зародыш) *действие*.

В первые 2–3 месяца беременности рекомендуется ЛС не назначать или применять только по абсолютным показаниям.

Фетотоксическое действие (от греч. *fetus* – плод) является следствием влияния лекарственных веществ на плод в период, когда у него уже сформировались внутренние органы и физиологические системы. Например, антикоагулянты могут снижать свертывающую активность крови и провоцировать кровотечения у новорожденного; антибиотики-аминогликозиды – поражение слуховых нервов, тетрациклины – нарушение развития костной ткани.

К отрицательному токсическому действию также относится *канцерогенное* (от лат. *cancer* – рак) *действие* – способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей, *мутагенное* (от лат. *mutacio* – изменение и греч. *genos* – происхождение) *действие* – способность веществ вызывать повреждение зародышевой клетки и генетического аппарата, проявляющееся в изменении генотипа потомства.

При создании ЛС и внедрении их в медицинскую практику эмбриотоксическое, тератогенное, фетотоксическое, мутагенное и канцерогенное действия у них должны быть исключены.

Классификация нежелательных реакций:

- тип А – зависимые от дозы (75%);
- тип В – не зависимы от дозы (иммунно-аллергические) (25%);
- тип С – реакции при длительном применении (синдром отмены, лекарственная зависимость, толерантность);
- тип D – отсроченные реакции (тератогенность, мутагенность, канцерогенность).

К серьезным неблагоприятным нежелательным реакциям относят:

- жизнеугрожающие или с летальным исходом;
- приводящие к госпитализации или удлинению ее сроков;
- вызывающие стойкую утрату жизнедеятельности или жизнеспособности;
- касающиеся злоупотребления и формирования зависимости;
- врожденные аномалии, возникновение опухолей.

Условия, влияющие на действие ЛС

Свойства ЛС. Химическое строение определяет действие ЛС в организме. Как правило, вещества сходной химической структуры обладают одинаковыми фармакологическими эффектами, поэтому часто их классифицируют по химическому строению.

Активность ЛС зависит от многих факторов: от введения различных радикалов в структуру, от оптической изомерии, от пространственного расположения атомов в молекуле и др. Эти факторы учитываются при создании новых ЛС.

С химическим строением связаны физико-химические свойства веществ, от которых также зависит действие в организме: растворимость в воде и жирах (легко растворимые оказывают резорбтивное действие, нерастворимые – только местное действие), летучесть, степень резорбтивности и т.д.

Имеет значение также способ введения, вид лекарственной формы, так как с этим связана скорость всасывания, наступление фармакологического эффекта и время пребывания лекарства и его метаболитов в организме.

Доза. Доза имеет большое значение для успешной фармакотерапии заболеваний. Чем больше доза, тем сильнее эффект. В проблеме дозирования ЛС можно выделить два основных аспекта: *эффективность* и *безопасность*. Они же могут служить главным критерием качества изготовления и практического применения ЛС.

Когда в медицинской практике говорят о дозах, имеют в виду *лечебные* (*терапевтические*) *дозы*. Различают *минимальную*, при которой появляется терапевтический эффект, *среднюю* (обычную) – наиболее используемую и безопасную и *максимальную* (высшую) – наиболее допустимую, ее нельзя превышать без особой надобности. При дальнейшем увеличении дозы проявляется токсическое действие, для которого различают минимальную, среднюю токсическую и смертельную (летальную) дозы.

Терапевтическая широта действия – это диапазон доз от минимальной терапевтической до минимальной токсической (или максимальной терапевтической). В этих пределах доз обеспечивается эффективность и безопасность фармакотерапии.

Терапевтический эффект развивается, когда концентрация ЛС в крови достигает терапевтического диапазона и сохраняется, пока она не уменьшится ниже минимальной терапевтической. Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС дает возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в пределах терапевтического диапазона.

Особенности и состояние организма. Действие ЛС меняется в зависимости от ***возраста***. Дети и пожилые люди старше 60 лет обладают большей чувствительностью к ЛС, чем лица среднего возраста (25–60 лет). В связи с этим выделилась так называемая *перинатальная фармакология*, исследующая особенности влияния ЛС на плод от 24 недель до рождения и на новорожденного (до 4 недель).

Область фармакологии, занимающаяся изучением особенностей действия веществ на детский организм, называется *педиатрической фармакологией*.

В пожилом возрасте отмечается снижение интенсивности метаболизма лекарственных веществ, скорости выведения их

почками. В целом чувствительность к большинству ЛС в пожилом и старческом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена. Выяснением особенностей действия и применения ЛС у лиц пожилого и старческого возраста занимается *гериатрическая* (от греч. *geron* – старик, *iatreia* – лечение) *фармакология*.

Имеются различия в действии ЛС у мужчин и женщин. Женщина обладает большей чувствительностью к ЛС, чем мужчина, а в периоды менструации, беременности, послеродовый период чувствительность еще больше увеличивается.

Действие лекарственного вещества зависит от *массы тела*. Чаще всего чем больше масса тела, тем больше должна быть доза лекарственного вещества. Иногда доза рассчитывается на 1 кг массы тела больного.

Характер действия ЛС связан с *состоянием организма*. Большинство ЛС проявляют свое действие только в условиях болезни. Например, *ацетилсалициловая кислота* снижает температуру тела только при ее повышении, *эпинефрин* почти не действует на просвет бронхов у здоровых людей.

Индивидуальная чувствительность связана с *генетическими особенностями*. Поэтому на разных людей одни и те же ЛС в одинаковых дозах могут действовать по-разному. Некоторые лица обладают повышенной чувствительностью (*гиперсенсибилизация*) к некоторым ЛС, продуктам питания, элементам окружающей среды. Проявляется она в виде *аллергических* (от греч. *allos* – другой, *ergon* – действие) *реакций* (сыпь на коже, зуд, повышение температуры тела, боль в суставах, отеки и т.д.). Они развиваются при участии иммунологических механизмов. Таким людям необходимо по возможности избегать контактов с аллергенами.

На некоторых лиц отдельные ЛС могут действовать необычным образом. Например, *пероксид водорода* при нанесении на раневую поверхность не вспенивается. Такая необычная (атипичная) реакция называется *идиосинкразией* (от греч. *idios* – своеобразный, *synkrasis* – смешение) и связана с недостаточной эффективностью определенных ферментов.

Действие ЛС иногда зависит от времени введения в организм в связи с циркадными, сезонными биоритмами; от состояния ЖКТ и наличия в нем пищи, которая может задерживать всасывание и взаимодействовать с лекарственными веществами, и др.

Изменение действия ЛС при повторных введениях

При длительном применении ЛС его действие может ослабляться или усиливаться. Снижение фармакологической эффективности ЛС при повторных приемах обозначают как *привыкание* (*толерантность*) (от лат. *tolerantia* – терпение), а быстрое привыкание (до одних суток) – *тахифилаксия* (*эфедрин*). Она может быть связана с истощением запасов медиаторов, уменьшением количества рецепторов или снижением их чувствительности. Чтобы получить прежний эффект, необходимо увеличить дозу. Привыкание характерно для многих ЛС – нейролептиков, слабительных, анальгетиков и др. Необходимо делать перерывы в лечении или менять ЛС.

Разновидностью привыкания является лекарственная зависимость (пристрастие). ***Лекарственная зависимость*** – состояние, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают желание принимать ЛС, для того чтобы избежать дискомфорта, возникающего без его приема. При каждом приеме требуется повышение дозы ЛС, для того чтобы вызвать эффект такой же интенсивности, что и ранее при приеме меньшей дозы. Чаще всего она развивается к веществам, действующим на ЦНС и вызывающим состояние *эйфории*: безотчетное благополучие, повышение настроения, приятные ощущения (наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные и некоторые другие ЛС) и характеризуется непреодолимым стремлением к повторному приему ЛС. При прекращении приема таких веществ возникает *абстинентный синдром* (от лат. *abstinentia* – воздержание) или *явление лишения*, проявляющиеся тошнотой, рвотой, болями, судорогами, тремором и др. Болезненное пристрастие (наркомания, алкоголизм, курение) – социальная и медицинская проблема.

Кумуляция (от лат. *cumulacio* – увеличение, скопление) – усиление действия при повторном введении ЛС. Она связана с накоплением лекарственного вещества в организме и усилением ответной реакции. Связано это с тем, что некоторые вещества (например, сердечные гликозиды) медленно инактивируются в печени и медленно выводятся (*материальная кумуляция*). Учитывая это, проводят курсовое лечение, постепенно снижая дозу. При хроническом алкоголизме наблюдается *функциональная кумуляция*, когда накапливается эффект, а не вещество.

Синдром отмены – реакция организма, возникающая при прекращении или снижении приема ЛС и проявляющаяся ухудшением состояния пациента (развитием симптомов или состояний, на устранение которых было направлено действие препарата, а порой и возникновением качественно новых симптомов).

Комбинированное действие ЛС

Для профилактики и лечения заболеваний ЛС назначаются в различных сочетаниях, причем пациент может получить одновременно или последовательно несколько ЛС.

Обычно комбинацию ЛС составляют с целью получения более выраженного фармакологического эффекта одного или каждого из компонентов. При рациональном сочетании удается уменьшить дозы действующих лекарственных веществ, в результате чего нежелательные реакции уменьшаются или не проявляются.

Лекарственные средства комбинируют также с целью устранения нежелательных реакций. Например, для предупреждения нейротоксического действия *изониазида* дополнительно назначают *витамин* B_6; для предупреждения кандидозов при лечении антибиотиками широкого спектра действия – *нистатин*; для предупреждения гипокалиемии при лечении салуретиками – *калия хлорид*.

Вместе с тем ЛС могут назначаться одновременно для лечения различных заболеваний, но действовать при этом в одном или противоположном направлении на клетки, ткани и органы. Поэтому одновременное назначение нескольких ЛС вызывает фармакологический эффект, отличающийся от фармакологического эффекта при применении каждого из них в отдельности. Основным итогом комбинированного применения лекарственных веществ является количественное изменение их эффектов – увеличение или снижение. При этом могут возникать два явления: синергизм и антагонизм.

Синергизм (от греч. *syn* – вместе, *erg* – работа) – однонаправленное действие двух или нескольких лекарственных веществ, при котором наблюдается более выраженный фармакологический эффект, чем у каждого в отдельности.

Если лекарственные вещества действуют на одни и те же структурно-функциональные элементы клеток и тканей, то такой синергизм называется *прямым*. Если лекарственные

вещества действуют на разные структурно-функциональные элементы, то такой синергизм называется *косвенным*.

Синергизм лекарственных веществ проявляется в двух формах: суммировании и потенцировании эффектов.

Суммирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект равен сумме эффектов отдельных компонентов комбинации лекарственных веществ (1 + 1 = 2). Суммирование наблюдается при введении в организм лекарственных веществ, влияющих на одни и те же элементы (рецепторы, клетки и др.). Например, суммируется сокращение гладкой мускулатуры сосудов и повышение артериального давления (АД) под действием комбинации *норэпинефрина* и *фенилэфрина*, которые возбуждают α-адренорецепторы периферических сосудов; суммируются эффекты ингаляционных наркозных средств, оказывающих тормозное действие на нервные клетки.

Потенцирование — форма синергизма, при которой общий фармакологический эффект превышает (иногда значительно) сумму эффектов отдельных компонентов комбинации лекарственных веществ (1 + 1 = 3). Потенцирование возникает при введении в организм лекарственных веществ, действующих в одном направлении на разные элементы. Например, нейролептик *аминазин* потенцирует действие средств для наркоза. В этом случае торможение различных отделов ЦНС приводит к значительному увеличению действия.

Явление синергизма часто используется в медицинской практике, так как позволяет получить желаемый фармакологический эффект при назначении нескольких ЛС, дозы которых меньше стандартных. При этом риск появления нежелательных реакций уменьшается.

Антагонизм (от греч. *anti* — против, *agon* — борьба) — уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного ЛС другим.

Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций ЛС.

Различают следующие виды антагонизма.

Прямой функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное действие на одни и те же функциональные элементы (рецепторы, ферменты, транспортные системы и др.). Например, функциональными антагонистами являются стимуляторы и блокаторы β-адренорецепторов, стимуляторы и блокаторы М-холинорецепторов.

Косвенный функциональный антагонизм развивается в тех случаях, когда лекарственные вещества оказывают противоположное влияние на работу какого-либо органа и при этом их действие реализуется по разным механизмам.

Физический антагонизм возникает в результате физического взаимодействия лекарственных веществ – адсорбция одного лекарственного вещества на поверхности другого, в результате чего образуются неактивные или плохо всасывающиеся комплексы. Например: адсорбция лекарственных веществ и токсинов на поверхности активированного угля. Физический антагонизм применяется при отравлении токсинами, попавшими в ЖКТ.

Химический антагонизм наступает при химической реакции между веществами, в результате которой образуются неактивные соединения или неактивные комплексы. Химически действующие антагонисты называют *антидотами*. Они способны при внутривенном введении инактивировать токсины, попавшие в кровь. Действие друг друга нейтрализуют кислоты и щелочи.

При назначении одного или нескольких ЛС нужно убедиться в отсутствии между ними антагонистического действия, что исключает их одновременное применение.

Контрольные вопросы и задания

1. Что изучает фармакокинетика?
2. Какие пути введения ЛС относятся к парентеральным?
3. Перечислите пути введения ЛС в организм. Назовите особенности введения ЛС под кожу, в мышцу, в вену.
4. Каково значение путей введения для скорости и характера действия ЛС?
5. Что такое биодоступность ЛС и каково ее значение?
6. От чего зависит распределение ЛС в организме?
7. Что такое метаболизм лекарственного вещества, каково его значение? Что такое пролекарство? Как изменится действие активных ЛС и пролекарств при заболеваниях печени?
8. Укажите основные способы экскреции ЛС из организма в зависимости от свойств веществ.
9. Что изучает фармакодинамика? Что такое фармакологические эффекты?
10. Дайте краткую характеристику механизмов действия ЛС.

11. Охарактеризуйте виды действия лекарственных веществ: местное, резорбтивное, главное, нежелательное, прямое, косвенное, рефлекторное.

12. Дайте определение тератогенного, эмбриотоксического, фетотоксического действия ЛС при беременности.

13. Что такое терапевтическая широта действия ЛС?

14. Чем отличается нежелательное действие ЛС от токсического?

15. Чем отличается привыкание организма к ЛС от лекарственной зависимости?

16. Что такое кумуляция и чем она опасна?

17. Какие существуют виды комбинированного действия ЛС и каково их значение?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Что включает понятие «фармакокинетика»?

а) всасывание лекарственных веществ;
б) виды действия;
в) распределение лекарственных веществ в организме;
г) превращения ЛС;
д) фармакологические эффекты;
е) взаимодействие со специфическими рецепторами;
ж) выведение ЛС.

2. Что включает понятие «фармакодинамика»?

а) распределение ЛС;
б) всасывание лекарственных веществ;
в) фармакологические эффекты;
г) метаболизм лекарственных веществ;
д) виды действия;
е) механизм действия.

3. Что характерно для введения лекарственных веществ через рот?

а) быстрое развитие эффекта;
б) медленное развитие эффекта;
в) возможность попадания лекарственных веществ в общий кровоток, минуя печень;
г) зависимость всасывания лекарственных веществ в кровь от состояния ЖКТ.

4. Укажите преимущественную направленность изменений лекарственных веществ под влиянием микросомальных ферментов печени.

а) повышение фармакологической активности;
б) снижение фармакологической активности;
в) повышение водорастворимости;
г) снижение водорастворимости.

5. Какие явления могут иметь место при повторных введениях лекарственных веществ?

а) привыкание;
б) тахифилаксия;
в) потенцирование;
г) сенсибилизация;
д) идиосинкразия;
е) кумуляция.

6. Какие признаки характеризуют физическую лекарственную зависимость?

а) непреодолимое стремление к постоянному приему ЛС;
б) улучшение самочувствия после приема ЛС;
в) повышение чувствительности организма к ЛС;
г) абстиненция.

7. Какие явления могут наблюдаться при комбинированном применении ЛС?

а) суммирование;
б) антагонизм;
в) потенцирование;
г) идиосинкразия.

8. В каком диапазоне доз проявляются нежелательные реакции?

а) в терапевтических дозах;
б) в токсических дозах;
в) во всем диапазоне доз.

9. Каким термином обозначается действие ЛС, которое приводит к врожденным уродствам?

а) мутагенное действие;
б) эмбриотоксическое действие;
в) канцерогенное действие;
г) тератогенное действие.

РАЗДЕЛ II
ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 4. **Средства, влияющие на нервную систему**

Нервная система состоит из двух отделов: центрального (головной и спинной мозг) и периферического.

В периферической нервной системе различают афферентную (чувствительную) и эфферентную (двигательную) части. Афферентные нервы передают в ЦНС информацию о состоянии внутренних органов и характере окружающей среды. В окончаниях афферентных нервов имеются специальные рецепторы, избирательно реагирующие на определенные раздражители, например на температуру — терморецепторы, на запах — обонятельные рецепторы, на вкус — вкусовые рецепторы и т.д.

По эфферентным нервным проводникам импульсы из ЦНС поступают к исполнительному органу и вызывают определенные изменения его деятельности.

Большая группа ЛС, действующих на нервную систему (нейротропные средства), делится на несколько подгрупп соответственно упомянутым анатомо-физиологическим особенностям нервной системы.

Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов

Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию, делятся на вещества угнетающего типа и стимулирующего типа.

Лекарственные средства *угнетающего типа* могут действовать следующим образом: а) снижать чувствительность окончаний афферентных нервов; б) предохранять окончания чувствительных нервов от воздействия раздражающих агентов; в) угнетать проведение возбуждения по афферентным нервным волокнам.

Лекарственные средства *стимулирующего типа* действия избирательно возбуждают окончания чувствительных нервов.

Местноанестезирующие средства

К ***местноанестезирующим средствам***, или ***местным анестетикам***, относятся ЛС, избирательно блокирующие процесс передачи возбуждения в афферентных нервах и их окончаниях. В мембранах нервных волокон имеются специфические Na^+-каналы (рис. 8).

Местные анестетики проникают внутрь нервного волокна в форме липофильных оснований и вызывают блок Na^+-каналов из-за соединений с рецептором. В результате блокируется возбудимость чувствительных окончаний и проведение импульсов по нервам и нервным стволам в месте непосредственного введения местных анестетиков. Вызывают утрату болевой чувствительности, а в высоких концентрациях – подавляют все виды чувствительности.

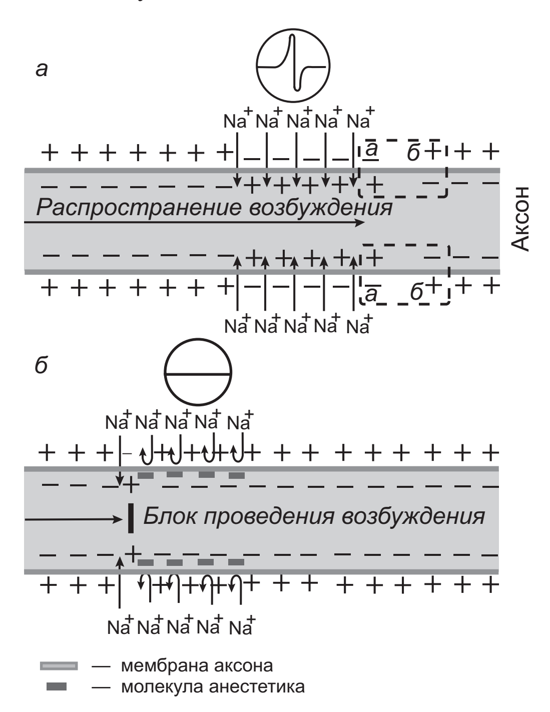


Рис. 8. Влияние анестетиков на проведение возбуждения:
а – до применения анестетика (канал открыт для входа ионов Na^+ в клетку, что приводит к деполяризации и возбуждению клетки); *б* – после применения анестетика (связываясь с мембраной, анестетик препятствует проникновению через нее ионов натрия и ее деполяризации; потенциал действия не возникает; проведение возбуждения блокировано)

Применяются местные анестетики для местного обезболивания (местной анестезии (от греч. *aesthesis* – боль и *an* – приставка-отрицание)), при хирургических вмешательствах и при проведении диагностических процедур (бронхоскопия и др.).

Виды анестезии. *Поверхностная анестезия* возникает при нанесении анестетиков на поверхность кожи, слизистых оболочек глаз, носа и др. Применяется в офтальмологии, ЛОР-практике, для интубации и др. Используются 1–2% растворы местных анестетиков.

Инфильтрационная анестезия – раствором анестетика невысокой концентрации 0,25–0,5% в большом количестве (до 500 мл и более) последовательно «пропитывают» кожу, мышцы, мягкие ткани, при этом анестетик блокирует нервные волокна и окончания чувствительных нервов. Применяется при операциях на внутренних органах.

Проводниковая анестезия – раствор анестетика в концентрации 1–2% вводят по ходу нерва, при этом теряется чувствительность в иннервируемой им области. Применяется в стоматологии, в хирургии для проведения небольших операций на конечностях (вскрытие панарициев и др.).

Спинномозговая анестезия является разновидностью проводниковой, когда раствор анестетика вводят в спинномозговой канал на уровне поясничного отдела спинного мозга. Наступает анестезия нижних конечностей и нижней половины туловища. Применяется при операциях на нижних конечностях и органах малого таза (например, проведение кесарева сечения) (рис. 9).

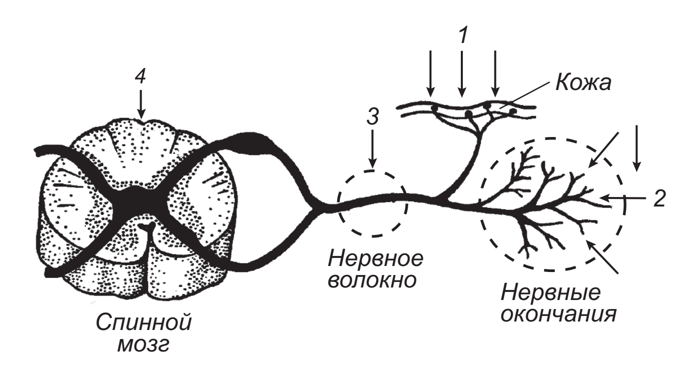


Рис. 9. Виды местной анестезии:
1 – поверхностная; *2* – инфильтрационная; *3* – проводниковая; *4* – спинномозговая

Местные анестетики являются основаниями и выпускаются в виде растворимых солей хлористоводородной кислоты. При введении в слабощелочную среду тканей (pH = 7,5) происходит гидролиз солей с освобождением оснований, т.е. молекул анестетика, которые и проявляют основной эффект. Если pH = = 5,0–6,0, то гидролиз соли местного анестетика не происходит. Этим объясняется слабый анестезирующий эффект в воспаленных тканях.

По химическому строению местные анестетики делятся на эфиры (*прокаин*, *теракаин*, *бензокаин*) и амиды ароматических кислот (*лидокаин*, *артикаин*, *бупивакаин* и др.).

Прокаин (*новокаин*) был синтезирован в 1905 г. Обладает относительно невысокой анестезирующей активностью и кратковременностью действия – 30–60 мин.

Преимуществом *прокаина* является низкая токсичность. Применяется главным образом для инфильтрационной (0,25–0,5% растворы) и проводниковой (1–2% растворы) анестезии. Прокаин менее пригоден для поверхностной анестезии, так как плохо всасывается слизистыми оболочками. Входит в состав комплексного препарата *«Меновазин»*, *«Меновазан»*.

Нежелательные реакции: понижение артериального давления, головокружение, слабость, аллергические реакции. Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Тетракаин (*дикаин*) – сильное анестезирующее средство, значительно превосходящее по активности *новокаин*, но обладающее высокой токсичностью, в связи с чем имеет ограниченное применение, в основном для поверхностной анестезии. Входит в состав пастилок для рассасывания *«Анти-ангин»*, *«Ангисептин»*. Выпускается в виде глазных капель для проведения кратковременных операций и манипуляций в офтальмологической практике.

Бензокаин (*анестезин*) является производным парааминобензойной кислоты, плохо растворим в воде. Поэтому применяется только для поверхностной анестезии в мазях, пастах, присыпках для анестезии кожи, в суппозиториях при геморрое, трещинах прямой кишки, а также энтерально в порошках, таблетках при болях в желудке. *Анестезин* входит в состав суппозиториев *«Анестезол»*, *«Релиф адванс»*, суспензии *«Альмагель А»*, таблеток *«Белластезин»*, *«Беллалгин»*.

Лидокаин по анестезирующей активности превосходит *новокаин* в 2–4 раза и действует длительнее – до 2–4 ч. Применяется при всех видах анестезии. Обладает также выраженным

противоаритмическим действием. Выпускается анестезирующий гель для местного применения *«Катеджель с лидокаином»*, используемый в урологии, стоматологии, гинекологии, спрей для местного применения. Лидокаин входит в состав ушных капель *«Отирелакс»*, *«Отисфен»*, *«Отис»*, *«Анауран»*, геля *«Дентинокс»*, *«Калгель»* для облегчения прорезывания зубов у детей, спрея для наружного применения *«Пафедин»*.

Нежелательные реакции: при быстром поступлении ЛС в кровь могут наблюдаться понижение артериального давления вплоть до коллапса, нарушения ритма сердца.

Артикаин (*ультракаин*) обладает низкой токсичностью. Применяется для инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой анестезии, для обезболивания в акушерской практике. Длительность действия – 1–3 ч.

Нежелательные реакции: тошнота, рвота, судороги, аллергические реакции.

Для проводниковой, инфильтрационной, спинномозговой анестезии применяются также *бупивакаин* (*маркаин*) с длительностью действия до 7 ч, *ропивакаин* (*наропин*) с длительностью действия 3–6 ч. Левовращающий изомер *левобупивакаин* (*кирокаин*) используется для инфильтрационной, эпидуральной анестезии.

Для пролонгирования действия и снижения токсичности к растворам местных анестетиков добавляют *0,1% раствор адреналина гидрохлорида*.

Вяжущие средства

Вяжущие средства – это лекарственные вещества, которые при контакте с пораженными участками кожи и слизистых оболочек подвергают коагуляции на их поверхности белок и образуют пленку, которая защищает чувствительные рецепторы нервных волокон от раздражения. В связи с этим уменьшаются воспаление, чувство боли. Кроме того, происходит местное сужение сосудов, снижение их проницаемости.

Применяют вяжущие средства наружно в виде примочек, полосканий, спринцеваний, присыпок, мазей при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (язвы, эрозии, ожоги, ангина и др.), а также внутрь при заболеваниях пищеварительного тракта.

Подразделяются на две группы: органические (растительного происхождения) и неорганические.

К *органическим вяжущим средствам* относятся растительное сырье и отвары из него, содержащие дубильные вещества: *кора дуба*, *корневища лапчатки*, *змеевика*, *кровохлебки*, *плоды черники*, *черемухи*, *трава зверобоя* и др. Они образуют с белками нерастворимые альбуминаты.

Танин – дубильное вещество, которое содержится во многих растениях. Это желто-бурый порошок, легко растворимый в воде и спирте. Его 1–2% растворы применяются для полосканий при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек ротовой полости, носа, носоглотки, 5–10% растворы – для смазывания ожоговых поверхностей, язв, трещин, пролежней, 0,5% растворы – при отравлениях солями тяжелых металлов и алкалоидами. Входит в состав комбинированного препарата *«Викалин»*, применяемого для лечения язвенной болезни желудка, гиперацидного гастрита.

Из *неорганических вяжущих средств* наиболее часто применяются ЛС висмута: *висмута субнитрат*, *ксероформ*, *дерматол*. Их используют в мазях, присыпках при воспалительных заболеваниях кожи, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (висмута субцитрат – таблетки *де-нол*), обладают также противомикробным действием.

Обволакивающие средства

Обволакивающие средства – это индифферентные вещества, способные образовывать с водой коллоидные растворы. При непосредственном нанесении на ткани при воспалении они образуют на поверхности защитную пленку, предохраняющую ткани и нервные окончания от раздражения, и этим оказывают противовоспалительное, болеутоляющее действие.

Применяют обволакивающие средства при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, особенно при заболеваниях ЖКТ. Они замедляют всасывание из кишечника, поэтому их применяют при отравлениях. Резорбтивного действия не оказывают.

В качестве обволакивающих средств используют органические и неорганические средства.

Органические обволакивающие средства – полисахариды растительного происхождения: слизистые извлечения из *корня алтея*, *семян льна*, *крахмала*.

Настой корня алтея применяют при гастритах, энтеритах и других заболеваниях ЖКТ, обладает также мягчительным отхаркивающим действием. Выпускается *сироп*, таблетки *мукалтин* (из травы алтея), которые применяются в качестве отхаркивающих средств.

Слизь семян льна назначают при гастритах, язвенной болезни, циститах и других заболеваниях. Используются также настои *листьев мать-и-мачехи*, *подорожника*, *цветков липы*, содержащих в своем составе слизь.

Неорганические обволакивающие средства содержат в своем составе алюминия и магния гидроксиды или соли.

«Альмагель», *«Альмокс»* – коллоидный гель во флаконах по 170 мл. Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидных гастритах, изжоге. Аналогичным действием обладают лекарственные средства *«Фосфалюгель»*, *«Гастал»*, *«Алюмаг»*.

Адсорбирующие средства

Адсорбирующие средства представляют собой мелко раздробленные инертные вещества с большой адсорбционной способностью, не растворимые в воде. За счет большого количества пор они адсорбируют на своей поверхности химические соединения и тем самым предохраняют ткани от раздражающего действия. При отравлении они адсорбируют токсические вещества, задерживают их всасывание и способствуют удалению из организма.

Адсорбирующие средства применяют при поносах, метеоризме, отравлениях. Противопоказаны при желудочных кровотечениях, язвенных поражениях ЖКТ.

Уголь активированный – черный порошок без запаха и вкуса. Применяют при диспепсии, метеоризме по 1–3 таблетки 3–4 раза в день, при отравлениях – 20–30 г на прием в виде взвеси или промывают желудок.

Диоктэадрический смектит (*смекта*) получают из белой глины, обладает выраженными адсорбирующими и обволакивающими свойствами. Применяют для снятия желудочных болей, острой и хронической диарее. Выпускают также ЛС аналогичного состава: *диоктит*, *неосмектин*, *диосмектит*, *смектика* в порошках, *смектосорб* – суспензия для внутреннего применения, *ультрасмектин* – в таблетках. Нежелательное действие: иногда появление запоров.

Полифепан (*полифам*) – порошок, полученный из древесины. В состав входит лигнин гидролизный. Обладает большей адсорбционной способностью, чем уголь активированный. Он адсорбирует на себе примерно 40% желчных кислот, а также кишечные бактерии, токсины, уменьшает метеоризм, общую интоксикацию и диарею. Лигнин входит в состав таблеток *энтегнин*, *фильтрум*.

Белый уголь (*белая таблетка*) – комбинация диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы. Выпускается в таблетках. Используется для улучшения функционального состояния ЖКТ.

Полиметилсилоксана полигидрат (*энтеросгель*) представляет собой кремнийорганическую матрицу с порами, которые избирательно адсорбируют токсические вещества. Применяется при инфекционных, вирусных, аллергических заболеваниях, заболеваниях ЖКТ, почек и др. Выпускается в виде пасты, геля для внутреннего применения.

Жидкий уголь – природный сорбент на основе яблочного пектина для детей и взрослых. Представляет собой порошок для растворения. В результате образуется гель, который захватывает в кишечнике токсические вещества и продукты обмена, не позволяя им всасываться в кровь.

Элиминал гель – высокоактивный кремниевый сорбент, входящий в состав ЛС, оказывает выраженное сорбционное действие, а также проявляет дезинтоксикационный и противомикробный эффекты. Препарат адсорбирует и выводит из организма аллергены, бактериальные энтеротоксины и токсичные продукты, образующиеся в процессе брожения и гниения в кишечнике. Является также источником лактулозы, которая способствует нормализации микрофлоры кишечника.

Раздражающие средства

Раздражающие средства – это вещества, способные при местном применении возбуждать чувствительные нервные окончания кожи и слизистых, при этом наблюдается расширение сосудов, улучшение трофики тканей в месте применения ЛС, происходит подавление болевых импульсов и возникновение «отвлекающего» эффекта при болях в суставах, мышцах, внутренних органах.

Эти вещества могут оказывать и общее действие на организм, например стимулируют образование и высвобождение

энкефалинов и эндорфинов, принимающих участие в регуляции болевых ощущений, стимулируют образование других эндогенных биологически активных веществ.

Применяют раздражающие средства в основном наружно при невралгиях, радикулитах, артрозе, ревматизме, ушибах, травмах, а также при ринитах, фарингитах, трахеитах и др.

Раствор аммиака – летучая жидкость с характерным запахом. Применяется для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочных состояний, для чего подносят к носу кусочек ваты, смоченный нашатырным спиртом. Происходит рефлекторная стимуляция дыхательного центра. Иногда назначают внутрь по 5–10 капель в 100 мл воды при сильном опьянении. Обладает антимикробным действием.

Горчичники – листы бумаги, покрытые горчичной мукой, получаемой из жмыха горчицы сарепской. При смачивании теплой водой ощущается сильный запах горчичного масла, которое обладает раздражающим действием. Применяют при заболеваниях органов дыхания, невралгиях, стенокардии.

Ментол – основной компонент эфирного масла мяты перечной. Имеет сильный характерный запах и холодящий вкус, не растворяется в воде. Обладает раздражающим, отвлекающим, анестезирующим, антимикробным действием. Рефлекторно снижает тонус сосудов. Выпускают ментоловое масло в виде 1% и 2% спиртового раствора ментола; ментолового карандаша, порошка. Входит в состав таблеток *валидол*, капсул *«Корвалмент»*, жидкости *«Меновазин»*, мазей *«Бороментол»*, *«Дип хит»*, пастилок для лечения заболеваний горла *«Анги септ»*, *«Септолете»*, *«Доктор МОМ»*, *«Аджисепт»* и др.

Применяются при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (смазывания, ингаляции); невралгиях, суставных болях (втирания в кожу); мигрени (натирают в области висков); стенокардии (таблетки под язык).

К раздражающим средствам, применяемым при суставных и мышечных болях, относятся ЛС камфоры (камфорный спирт, камфорное масло), *мазь скипидарная*, *спирт муравьиный*, мазь *«Капсикам»*, *ЛС перца стручкового* (*настойка*, *перцовый пластырь;* ЛС ядов змей и пчел (*мази «Випросал»*, *«Випратокс»*, *«Апизартрон»*, *«Наятокс»*). Обладают местнораздражающим, анальгезирующим, разогревающим действием, при этом улучшается переносимость боли.

К средствам, возбуждающим чувствительные рецепторы и оказывающие рефлекторное действие (табл. 2), относятся также отхаркивающие, рвотные, слабительные, горечи и другие ЛС, о которых будет изложено далее в соответствующих разделах.

Таблица 2. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на афферентную иннервацию**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Прокаин (*Procainum*)	Порошок, флаконы 0,25%; 0,5% раствор – 200 мл; 400 мл Ампулы 0,25%; 0,5%; 1%; 2% раствор – 1 мл; 2 мл; 5 мл; 10 мл	Инъекции в ткань (инфильтрационная анестезия) Инъекции по ходу нерва (проводниковая анестезия)
Лидокаин (*Lidocainum*)	Ампулы 1%; 2%; 10% раствор – 2 мл; 10 мл; 20 мл	Инъекции послойно в ткань по ходу нерва, в вену, мышцу
Артикаин (*Articainum*)	Ампулы 1%; 2% раствор – 5 мл Ампулы 5% раствор – 2 мл	Для инфильтрационной, проводниковой анестезии Для спинномозговой анестезии
Настой корня алтея (*Infusum radicis Althaeae*)	Настой 1 : 30	По 1–2 столовых ложки 3–4 раза в день
«Альмагель» (*«Almagelum»*)	Флаконы 170 мл	По 1 столовой ложке 3 раза в день до еды и перед сном
Уголь активированный (*Carbo activatus*)	Таблетки 0,25; 0,5	Внутрь по 2–3 таблетки (измельчая) 3–4 раза в сутки (при метеоризме)
Смекта (*Smecta*)	Пакеты 3,0	Внутрь содержимое пакета в виде взвеси в воде
Раствор аммиака (*Solutio Ammonii caustici*)	Ампулы 10% раствор – 1 мл. Флаконы 10% раствор – 10 мл; 40 мл	На вату для вдыхания
Полифепан (*Polyphepanum*)	Пакеты по 10,0	По 1 столовой ложке 3 раза в день на 1 стакан воды
Энтеросгель (*Enterosqelum*)	Паста, гидрогель для приема внутрь 225,0	По 1 столовой ложке 3 раза в сутки (взрослым). По 1 чайной ложке 3 раза в день (детям до 5 лет)

Контрольные вопросы и задания

1. Каков принцип действия анестезирующих веществ? Назовите виды анестезии.

2. Как изменяется эффект местных анестетиков при введении в воспаленные ткани и почему?

3. С какой целью к анестезирующим веществам добавляют раствор *эпинефрина гидрохлорида*?

4. Каков механизм действия вяжущих средств? С какой целью их применяют?

5. Каков механизм действия *угля активированного* при отравлениях?

6. Охарактеризуйте местное и рефлекторное действие раздражающих средств. В каких случаях их применяют?

7. Объясните механизм действия раствора *аммиака* на дыхательный центр.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите ЛС, применяемые для проводниковой анестезии.

а) *бензокаин*;
б) *бупивакаин*;
в) *анестезин*;
г) *лидокаин*;
д) *новокаин*.

2. Укажите механизм действия вяжущих средств.

а) блокада рецепторов;
б) образование защитного слоя на слизистых оболочках;
в) коагуляция белков поверхностных слоев кожи и слизистых оболочек.

3. Укажите группы ЛС, стимулирующих чувствительные рецепторы.

а) вяжущие средства;
б) раздражающие средства;
в) горечи;
г) анестезирующие средства;
д) обволакивающие средства.

4. Отметьте показания к применению вяжущих средств.

а) воспалительные заболевания полости рта;
б) ожоги;

в) кровотечения из десен;
г) для растираний при артритах.

5. Выберите раздражающие средства.

а) *раствор аммиака*;
б) *ментол*;
в) *танин*;
г) *новокаин*;
д) *випратокс*.

6. Отметьте показания к применению *угля активированного*.

а) трещины кожи;
б) кровотечения;
в) метеоризм;
г) отравления.

Средства, влияющие на эфферентную иннервацию

К эфферентным (центробежным) нервам относятся двигательные (соматические), иннервирующие скелетные мышцы, и вегетативные, иннервирующие внутренние органы. Центры нервных волокон расположены на различных уровнях ЦНС в головном и спинном мозге.

Эфферентные вегетативные нервы прерываются в нервных узлах (ганглиях) и состоят из двух волокон — преганглионарного и постганглионарного. Эфферентные соматические нервы не прерываются, имеют одно волокно (рис. 10).

Вегетативные нервы делятся на *симпатические* и *парасимпатические*. Почти все органы обладают двойной иннервацией, между ними существует явление антагонизма, т.е. два вида вегетативной иннервации вызывают в органах и тканях противоположные эффекты.

Импульсы из ЦНС проводятся по нервам (нейронам) к исполнительному органу с помощью химических передатчиков — *медиаторов*, которыми могут быть *ацетилхолин*, *норадреналин*, *адреналин*, *дофамин* и другие химические вещества, вырабатываемые в организме. Действие медиаторов происходит в промежуточных звеньях между соседними нейронами или между нейроном и органом. Эти места соединений (контактов) называются *синапсами* (от греч. *synapsis* — соединение, связь) (рис. 11).

Окончания нервов в синапсах покрыты тонкой *пресинаптической мембраной*. Здесь в пузырьках (везикулах) депонируется медиатор, который образуется в теле нейрона. Участок ткани органа, контактирующий с нервным окончанием, называется

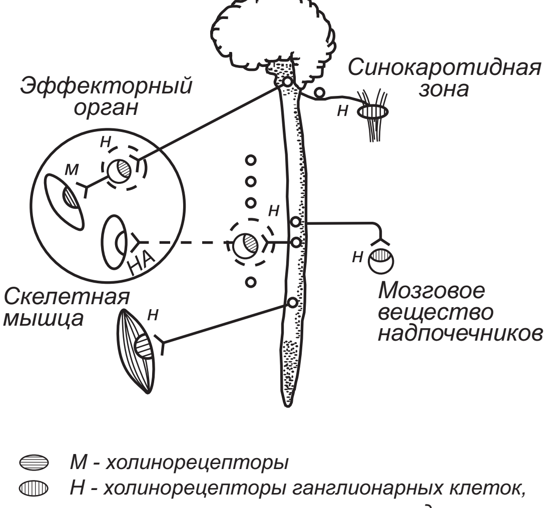


Рис. 10. Схематическое изображение эфферентной иннервации

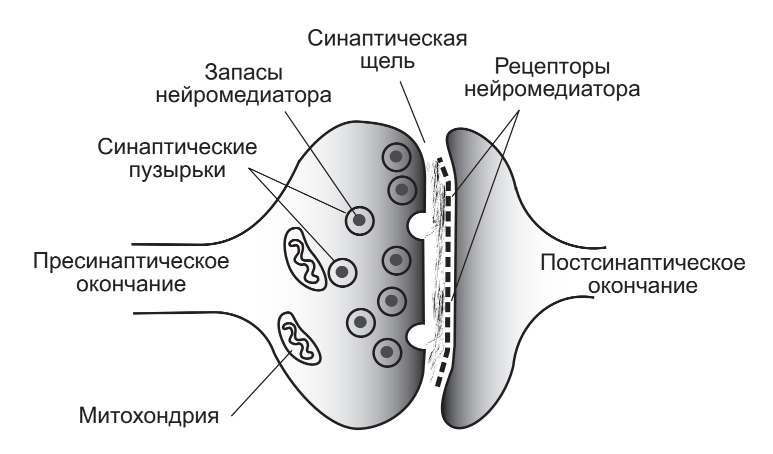


Рис. 11. Строение синапса

постсинаптической мембраной. На ней имеются активные зоны – *рецепторы*, способные взаимодействовать с медиатором.

В зависимости от медиатора различают холинергические синапсы (медиатор *ацетилхолин*), адренергические синапсы (медиатор *норадреналин*), дофаминергические синапсы (медиатор *дофамин*) и др.

В момент прохождения возбуждения по нервам происходит деполяризация мембран нервных окончаний и порция медиатора выбрасывается в *синаптическую щель* (промежуток между пре- и постсинаптической мембранами), контактирует с рецепторами постсинаптической мембраны и открывает путь для прохождения импульса (табл. 3).

В постсинаптической мембране синтезируется фермент, который сразу после передачи импульса разрушает порцию медиатора. В холинергических синапсах образуется фермент *ацетилхолинэстераза*, а в адренергических синапсах – *моноаминооксидаза* (МАО) и *катехол-орто-метилтрансфераза* (КОМТ).

Таблица 3. **Реакция органов на раздражение вегетативных нервов**

Симпатическая иннервация	Действие на органы	Парасимпатическая иннервация
Повышение силы и частоты сердечных сокращений	Сердце	Уменьшение силы и частоты сердечных сокращений
Сужение	Сосуды	Расширение
Понижение тонуса	Бронхи	Повышение тонуса
Понижение моторики	ЖКТ	Повышение моторики
Понижение секреции	Железы (желудка, потовые, слюнные)	Усиление секреции
Расширение зрачка (мидриаз), повышение внутриглазного давления	Глаз	Сужение зрачка (миоз), снижение внутриглазного давления
Понижение тонуса	Матка	Повышение тонуса

Действие *норадреналина* осуществляется в синапсах в окончаниях симпатических нервов, поэтому симпатическую иннервацию называют *адренергической*. В остальных синапсах вегетативной нервной системы медиатором является *ацетилхолин*, и парасимпатическая иннервация называется *холинергической*.

Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)

В холинергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора ацетилхолина (рис. 12).

Ацетилхолин синтезируется в нервных окончаниях из *холина* и накапливается в синаптических везикулах. Когда потенциал действия достигает нервных окончаний, в них входит ион Ca^{2+}, вызывающий продвижение везикул к внешней мембране и способствующий высвобождению ацетилхолина. Ацетилхолин диффундирует в синаптическую щель и связывается с холинорецепторами постсинаптической мембраны. Эта связь вызывает ток ионов Na^{+} и K^{+}, возникает деполяризация мембраны. После этого ацетилхолин быстро инактивируется (гидролизуется) ацетилхолинэстеразой, которая находится в постсинаптической мембране вблизи рецепторов.

Лекарственные вещества могут воздействовать на разные звенья передачи нервных импульсов в синапсах:

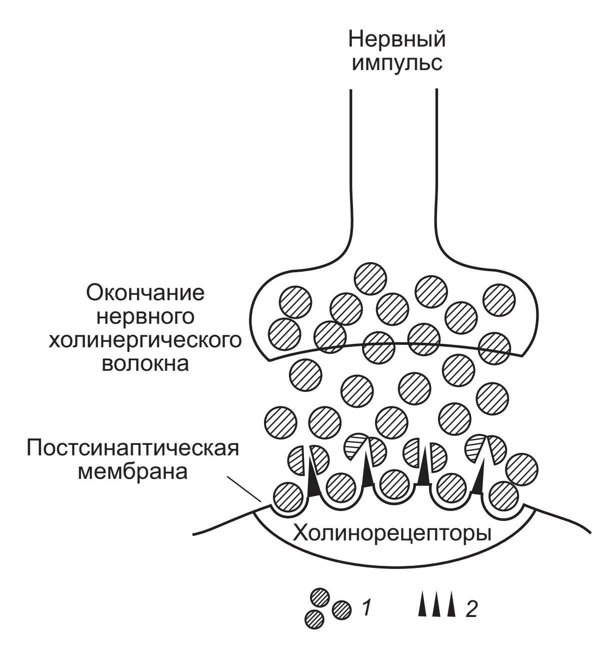


Рис. 12. Основные структурные элементы холинергического синапса: *1* – ацетилхолин; *2* – ацетилхолинэстераза

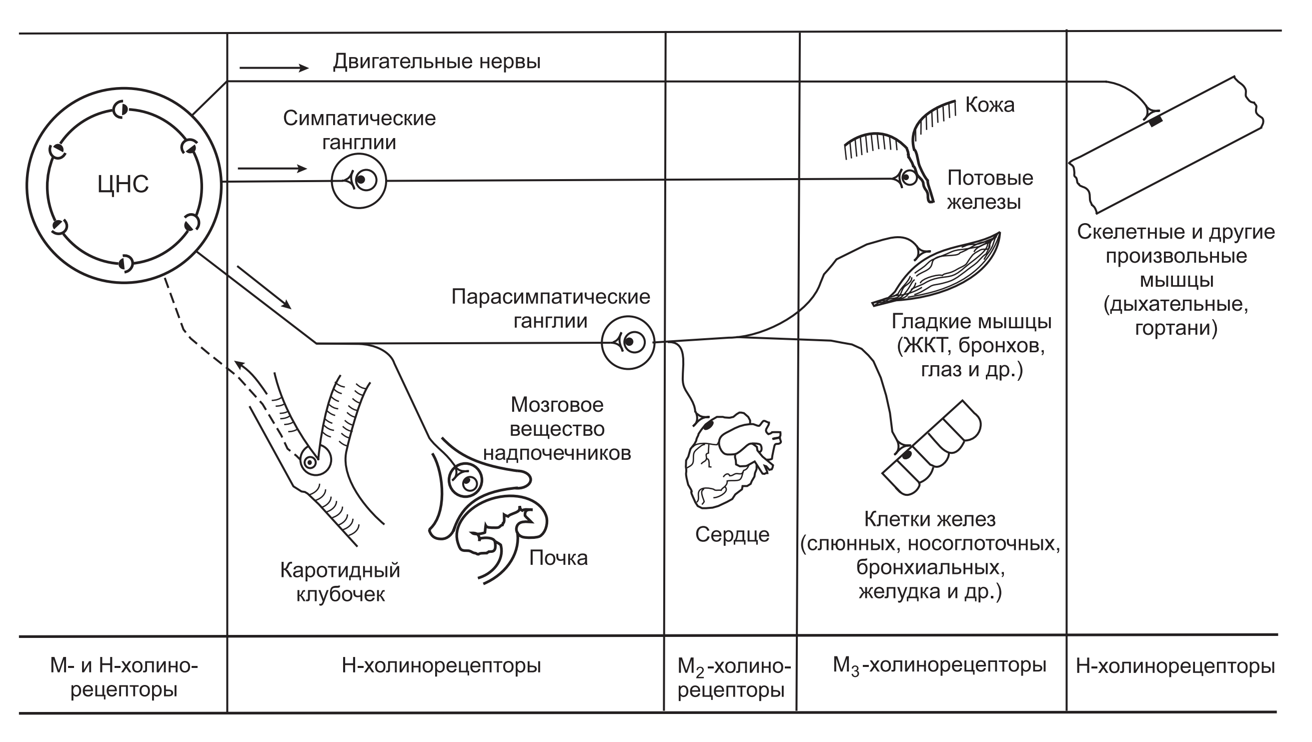


Рис. 13. Схема локализации холинорецепторов в организме

• усиливать или тормозить образование и выделение медиатора;
• действовать на фермент, инактивирующий медиатор;
• взаимодействовать с холинорецепторами (см. рис. 12).

Холинорецепторы различных тканей и органов неоднородны и отличаются друг от друга чувствительностью к различным веществам. Холинорецепторы клеток исполнительных органов (желудок, кишечник, сердце, бронхи и т.д.), иннервируемых постганглионарными холинергическими нервами, избирательно чувствительны к яду грибов – *мускарину*. Поэтому их называют *М-холинорецепторами* (мускариночувствительными).

Холинорецепторы, расположенные в ганглиях симпатических и парасимпатических нервов, в скелетной мускулатуре, в мозговом слое надпочечников, в синокаротидной зоне, избирательно чувствительны к алкалоиду табака – *никотину*, поэтому их называют *Н-холинорецепторами* (никотиночувствительными) (рис. 13).

В зависимости от характера влияния на холинорецепторы средства, действующие в области холинергических синапсов, делятся на две основные группы:
• стимулирующие (возбуждающие) холинорецепторы (агонисты холинорецепторов) – холиностимуляторы;
• блокирующие (угнетающие) эти рецепторы (антагонисты холинорецепторов) – холиноблокаторы.

Холиностимулирующие средства

М-холиностимуляторы. Лекарственные средства этой группы оказывают прямое стимулирующее влияние на М-холинорецепторы, расположенные на постсинаптической мембране у окончаний постганглионарных холинергических (парасимпатических) волокон. В результате они воспроизводят эффекты ацетилхолина, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации: сужение зрачка (миоз), спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнее видение), сужение бронхов, обильное слюноотделение, повышение секреции бронхиальных, пищеварительных и потовых желез, увеличение моторики ЖКТ, повышение тонуса мочевого пузыря, брадикардия.

Пилокарпин – алкалоид растительного происхождения. Получен синтетически, выпускается в виде *пилокарпина гидро-*

хлорида. Его эффект – снижение внутриглазного давления, используется для лечения глаукомы (повышенное внутриглазное давление до 50–70 мм рт. ст.). Использование *пилокарпина* вызывает сужение зрачка вследствие сокращения круговой мышцы радужки, облегчает отток жидкости из передней камеры глаза в заднюю за счет сокращения цилиарной мышцы. Одновременно развивается спазм аккомодации (увеличивается кривизна хрусталика).

Применяется он только местно, так как является довольно токсичным. Используют при глаукоме, при атрофии зрительного нерва, для улучшения трофики глаза и др. Оказывает незначительное раздражающее действие. Входит в состав комбинированных глазных капель «*Фотил*».

При отравлении мухоморами, содержащими мускарин, проявляется его токсическое действие, связанное с возбуждением М-холинорецепторов. При этом отмечаются сужение зрачков, спазм аккомодации, обильное слюнотечение и потоотделение, повышение тонуса бронхов и секреции бронхиальных желез (что проявляется ощущением удушья), брадикардия и снижение артериального давления, спастические боли в животе, диарея, тошнота и рвота. При отравлении мухоморами проводят промывание желудка и дают солевые слабительные. Для устранения действия мускарина применяют М-холиноблокатор *атропин*.

Н-холиностимуляторы. Н-холиномиметики возбуждают Н-холинорецепторы синокаротидных клубочков, что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров. Происходит учащение и углубление дыхания. Одновременное возбуждение синаптических узлов и надпочечников способствует усилению выброса адреналина и повышению артериального давления.

Используются данные ЛС для лечения табакокурения.

Цитизин (*табекс*) применяется для облегчения отвыкания от курения. С этой целью используется также малые дозы *никотина* (жевательные резинки и пластырь *Никоретте*, аэрозоль *Никотрокс*). Эти ЛС снижают физическую зависимость от никотина. Механизм действия объясняется их способностью связываться с Н-холинорецепторами, препятствуя связыванию последних с никотином (рис. 14).

Аналогично по определенной схеме применяются таблетки *Варениклин* (*чампикс*), содержащие никотиноподобное вещество.

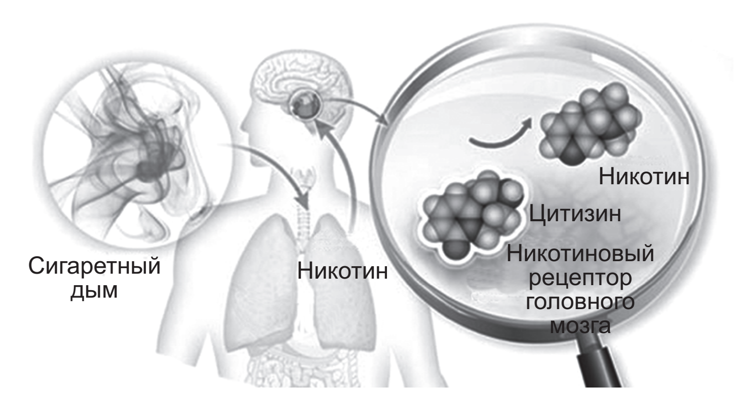


Рис. 14. Механизм действия цитизина

Алкалоид табака – никотин также является Н-холиномиметиком, но как ЛС не используется. Проникает в организм при курении табака и оказывает разнообразное действие.

Курение и никотинозависимость – серьезная проблема современности. Что же происходит при остром отравлении большими дозами никотина? Никотин быстро попадает в кровь и распространяется по всему организму. Спустя несколько минут он достигает головного мозга и нарушает деятельность ЦНС – появляются первые признаки отравления: головокружение, беспокойство, дрожание рук, возникают спазмы мышц глотки, пищевода, желудка. Примерно через 15 мин начинается обильная рвота, часто сопровождающаяся жидким стулом, отмечается резкая потливость, сужение зрачков, бледность кожи. Нарушается сознание, возможны судороги и припадки. Возбуждение сменяется резкой заторможенностью, пульс слабеет, снижается сердечная деятельность, происходит остановка дыхания вследствие паралича дыхательного центра.

В табачном дыме находится около 4 тыс. вредных веществ, которые могут вызвать смертельные болезни. Никотин заставляет человека курить. Некоторые эксперты считают табак наиболее сильным вызывающим зависимость наркотиком, который находится в одной группе с героином и кокаином. Никотин действует через рецепторы в местах соединения нервных клеток в мозгу и мышечной ткани. Эти рецепторы мгновенно распознают его, как только он поступает в организм. В результате искажается работа нервного импульса, который управляет состоянием сосудов, мышечной ткани, желез внеш-

ней и внутренней секреции. Когда рецепторы сигнализируют о присутствии никотина, кровяное давление возрастает, а периферическое кровообращение замедляется. Волны в мозгу изменяются и дается толчок целому ряду эндокринных и метаболических эффектов. Психическое и физическое состояние курильщика, а также ситуация, в которой происходит курение, могут вызывать ощущения как расслабленности, так и бодрости. В стрессовых ситуациях сигарета действует успокаивающе, а в ситуации расслабленности – как стимулятор. Как только организм привыкнет к определенному уровню никотина в крови, он будет стремиться поддерживать его, и человек вновь потянется к сигарете.

Постоянным эффектом никотина является его сосудосуживающее действие, связанное с тем, что никотин стимулирует Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников и синокаротидной зоны, выделение адреналина и рефлекторно возбуждает сосудодвигательный центр. Поэтому никотин повышает артериальное давление и способствует развитию гипертонической болезни. Тяжелое заболевание сосудов нижних конечностей – облитерирующий эндартериит – встречается почти исключительно у курильщиков. Никотин суживает сосуды сердца и способствует развитию стенокардии, различных аритмий.

В табачном дыме кроме никотина содержатся и другие вещества (их около 30), пагубное влияние которых рано или поздно сказывается на здоровье курящего. Одно из них – аммиак, который вызывает резкое раздражение слизистых оболочек рта, носа, гортани, трахеи, бронхов. Кроме того, влияет на десны, и они разрыхляются и кровоточат. Другое вещество табачного дыма – угарный газ, который вступает в соединение с гемоглобином, что приводит к кислородному голоданию тканей. В табачном дыме содержится также сильный яд – синильная кислота.

Вредным является и табачный деготь, который содержит более 100 различных смол и радиоактивные элементы, такие как полоний, свинец и висмут. Они способствуют развитию злокачественных опухолей.

Под влиянием табачного дыма происходит засорение дыхательных путей, что приводит к легочным заболеваниям. При курении ослабляются внимание и память, снижается мышечная сила, нарушается половая функция.

Еще никотин обладает свойством вызывать так называемый синдром отмены. При длительном употреблении, как это

происходит у курильщика, никотин перестает стимулировать дыхание, а с прекращением приема вызывает его угнетение. С этим связан дискомфорт, который испытывает человек при отказе от курения. Это состояние развивается в течение первых суток и может продолжаться одну-две недели. К сожалению, курение вредит не только человеку, который пристрастился к табаку, но и тем, кто его окружает. Пассивные курильщики, по многочисленным исследованиям, всего лишь в 1,5 раза меньше страдают от последствий курения других людей, чем сами курильщики.

Антихолинэстеразные средства (М-, Н-холиностимуляторы непрямого действия). Эти вещества ингибируют активность фермента ацетилхолинэстеразы и продлевают влияние ацетилхолина на М- и Н-холинорецепторы. Ингибирование ацетилхолинэстеразы осуществляется за счет взаимодействия веществ с теми же участками фермента, с которыми связывается ацетилхолин. Эта связь может быть обратимой и необратимой (рис. 15).

Обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Эффекты антихолинэстеразных средств в основном подобны эффектам прямых М-, Н-холиномиметиков. М-холиномиметическое действие проявляется в повышении тонуса и сократительной активности гладких мышц (бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря, круговой мышцы радужки и др.), в усилении секреции желез (бронхиальных, пищеварительных, потовых и др.), в возникновении брадикардии и падении артериального давления. Н-холиномиметическое действие проявляется в стимуляции нервно-мышечной проводимости. В малых дозах антихолинэстеразные средства стимулируют ЦНС, а в больших – угнетают (третичные амины).

Обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы делятся на третичные и четвертичные аммониевые соединения. Третичные амины (*физостигмин*, *галантамин*, *ипидакрин*) проникают через биологические мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и оказывают выраженное влияние на ЦНС. Четвертичные аммониевые производные (*неостигмин* (*прозерин*), *пиридостигмин* (*калимин*, *местинон*) трудно проникают через ГЭБ.

Применяются при полиневритах, нарушениях мозгового кровообращения, полиомиелите, остаточных явлениях после травм головного мозга, полиомиелита, менингита, энцефалита, при детском церебральном параличе, деменции (нарушении

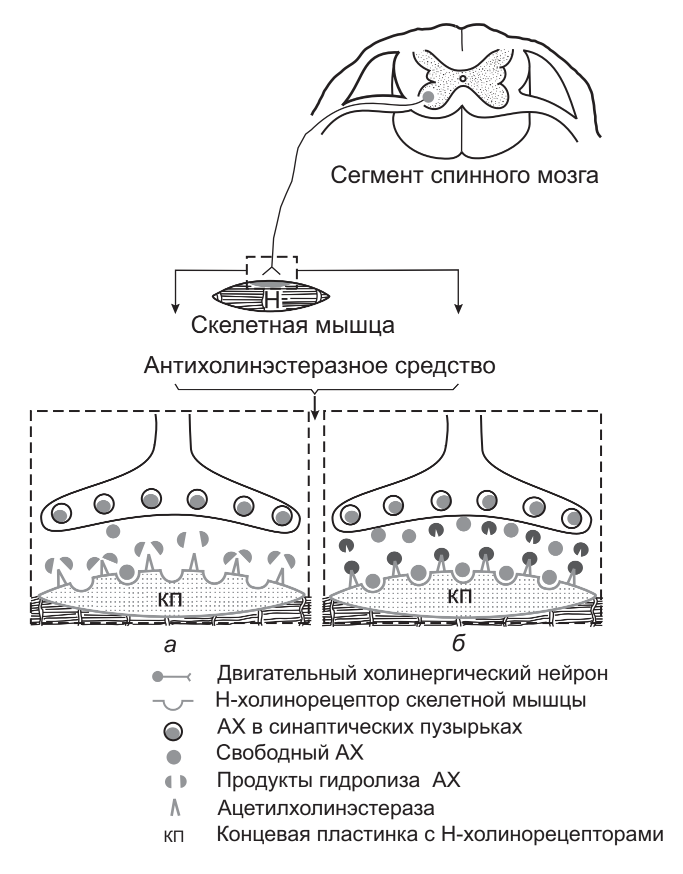


Рис. 15. Принцип действия антихолинэстеразных средств:
а – обратимый; *б* – необратимый; АХ – ацетилхолинэстераза

памяти), мышечной дистрофии, параличах, миастении, атонии внутренних органов, глаукоме, а также при отравлениях М-холиноблокаторами.

Ипидакрин (*нейромидин*, *ипигрикс*) помимо блокады холинэстеразы усиливает выброс медиатора в синаптическую щель. Используется по тем же показаниям в таблетках и ампулах.

Нежелательные реакции проявляются в виде бронхоспазма, слюнотечения, повышенной потливости, тошноты, рвоты, спастических болей в животе. Противопоказан при эпилепсии, бронхиальной астме, стенокардии, атеросклерозе, беременности.

Донепезил (*алзепил*, *альцимед*) в меньшей степени ингибирует ацетилхолинэстеразу периферических тканей (скелетных мышц, внутренних органов), чем ацетилхолинэстеразу мозга, оказывает продолжительное антихолинэстеразное действие. Курсовое применение *алзепила* способствует улучшению памяти (когнитивных функций) и частично снижает другие проявления болезни Альцгеймера.

Необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы. За счет фосфорилирования ацетилхолинэстеразы осуществляется необратимое угнетение ее активности на длительный срок. Таким действием обладают фосфорорганические соединения (ФОС).

К группе ФОС относится большая группа инсектицидов, применяемых в быту (хлорофос, карбофос, дихлофос и др.) для уничтожения насекомых. При их неправильном применении могут возникать *отравления*, имеющие следующие симптомы: миоз (сужение зрачка), слюнотечение, потоотделение, рвота, бронхоспазм, понос. Могут возникнуть судороги, психомоторное возбуждение, кома и остановка дыхания. При острых отравлениях ФОС прежде всего необходимо удалить отравляющее вещество с места введения, кожные покровы промыть *3–5% раствором натрия гидрокарбоната*. При попадании ФОС внутрь – промыть желудок, дать слабительные и адсорбирующие средства. Если ФОС поступили в кровь, то проводят форсированный диурез, гемосорбцию, гемодиализ.

В качестве функциональных антагонистов при отравлении ФОС используют М-холиноблокаторы (*атропин* и др.), а также реактиваторы холинэстеразы – *дипироксим* и *изонитрозин*. Они связываются с ФОС, разрушают фосфорно-энзимную связь и восстанавливают активность фермента. Эти ЛС эффективны лишь в первые минуты после отравления.

Холиноблокирующие средства

М-холиноблокаторы. Лекарственные средства этой группы блокируют М-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина. При этом устраняется (блокируется) парасимпатическая иннервация органов и возникают соответствующие эффекты: снижение секреции слюнных, потовых, бронхиальных, пищеварительных желез, расширение бронхов, снижение тонуса гладких мышц и перистальтики внутренних органов, тахикардия и усиление сердечных сокращений; при местном применении вызывают расширение

зрачка (мидриаз), паралич аккомодации (зрение устанавливается на дальнее видение), повышение внутриглазного давления.

Делятся на неселективные и селективные М-холиноблокаторы.

Неселективные М-холиноблокаторы влияют на периферические и центральные М-холинорецепторы. Среди них выделяют растительные и синтетические лекарственные средства.

Атропин — алкалоид ряда растений из семейства пасленовых: красавка, дурман, белена и др. Выпускается в виде *атропина сульфата*. Вызывает все вышеперечисленные эффекты. Особенно выражены у атропина спазмолитические свойства, влияние на глаз, секрецию желез, проводящую систему сердца. В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и речевое беспокойство.

Показания к применению: брадикардия и блокада сердца, спазмы кишечника и мочевых путей, повышенная потливость, для премедикации перед наркозом в связи с его способностью подавлять секрецию слюнных и бронхиальных желез, при отравлении М-холиномиметиками и антихолинэстеразными средствами.

В глазной практике *атропин сульфат* применяется для расширения зрачка с диагностической целью и при острых воспалительных заболеваниях и травмах глаз. Максимальное расширение зрачка наступает через 30—40 мин и длится 7—10 дней.

Менее продолжительно действует атропиноподобное лекарственное средство *тропикамид* (*тропамед*) 2—6 ч.

Нежелательные реакции атропина связаны с его М-холиноблокирующим действием: сухость полости рта, кожи, нарушение зрения, тахикардия, изменение тембра голоса, нарушение мочеотделения, запор. Уменьшение потоотделения может привести к повышению температуры тела.

Противопоказаны М-холиноблокаторы при глаукоме, повышенной чувствительности к ним, при лихорадке, в жаркое время года (из-за возможности «теплового удара»).

При *отравлении атропином* отмечаются сухость слизистой полости рта, носоглотки, нарушение глотания, речи; сухость и гиперемия кожных покровов, повышение температуры тела, расширение зрачков, фотофобия (светобоязнь). Характерны двигательное и речевое возбуждение, бред, галлюцинации.

Отравление возникает при передозировке ЛС или при поедании частей растения, содержащего алкалоиды. Помощь при остром отравлении заключается в промывании желудка,

использовании солевых слабительных, активированного угля, диуретиков. При выраженном возбуждении используют *диазепам* и другие средства, угнетающие ЦНС. Вводят также функциональные антагонисты из группы антихолинэстеразных средств – *физостигмина салицилат*.

В таких случаях применяют ЛС красавки (белладонны), получаемые из листьев и травы этого растения. Таблетки *«Бекарбон»*, *«Бесалол»*, *«Бепасал»*, *«Беллалгин»*, *«Белластезин»* применяют при спастических болях желудка. Экстракт красавки входит в состав свечей *«Бетиол»*, *«Анузол»*, применяемых при геморрое и трещинах заднего прохода.

Гиосцин (*скополамин*) является атропиноподобным алкалоидом тех же растений. Обладает выраженными М-холиноблокирующими свойствами, оказывает более сильное действие на глаз и секрецию желез. В отличие от *атропина* угнетает ЦНС, вызывает успокоение и сонливость, действует на экстрапирамидную систему и вестибулярный аппарат.

Противорвотным действием при укачивании и других нарушениях вестибулярного аппарата обладает также *дименгидринат* (*драмина*, *авиамарин*).

Гиосцина бутилбромид (*бутилскополамин*, *бускопан*) не проникает в ЦНС, оказывает спазмолитическое действие. Выпускается в таблетках, суппозиториях, ампулах.

Платифиллин – алкалоид крестовника. Используется в виде соли гидротартрата. Оказывает более выраженное периферическое спазмолитическое действие. Применяют главным образом при спазмах желудка, кишечника, желчных путей, мочеточников.

Тримебутин (*трибукс, тримедат*) – синтетические М-холиноблокаторы. Расслабляют мускулатуру гладкомышечных органов. Назначают в случае неправильной моторики желудочно-кишечного тракта при раздражении кишечника, сопровождающегося коликами, метеоризмом, спазмами. Нежелательные реакции: нарушение вкуса, диспепсия, сухость во рту, сонливость, усталость.

Троспия хлорид (*спазмекс*), *оксибутинин* (*новитропан, дриптан*) являются спазмолитиками. Применяются при повышенном тонусе мочевого пузыря 2–3 раза в сутки. Помогает контролировать мочеиспускание, показан взрослым и детям старше 5 лет при недержании мочи.

Селективные М-холиноблокаторы. *Ипратропий бромид* (*атровент*, *пульмовент*), *тиотропий бромид* (*спирива*) бло-

кируют М-холинорецепторы бронхов, оказывают бронхолитическое действие, уменьшают секрецию желез. Применяют в виде ингаляций для лечения и профилактики хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей: хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. Ипратропий входит в состав комбинированных аэрозолей *«Беродуал»*, *«Пульмовент комби»*, *«Ипратерол»*.

Кроме того, ипратропий входит в состав назальных спреев *«Ксимелин экстра»*, *«Риномарис интенсив»*, *«Риномед»*, применяемых при хронических ринитах с повышенной секрецией. Нежелательные реакции: сухость во рту, аллергические реакции.

Н-холиноблокаторы. К этой группе относятся ганглиоблокирующие средства и блокаторы нервно-мышечных синапсов (миорелаксанты).

Ганглиоблокаторы блокируют Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников, синокаротидной зоны. При этом блокируются Н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических нервов одновременно. Из-за угнетения симпатических ганглиев нарушается передача импульсов к кровеносным сосудам, в результате чего сосуды расширяются, снижается артериальное и венозное давление. Расширение периферических сосудов ведет к улучшению кровообращения в них. При блокаде парасимпатических ганглиев снижается секреция желез (потовых, слюнных, пищеварительных), расслабляется мускулатура бронхов, тормозится моторика пищеварительного тракта.

Гексаметоний (*бензогексоний*) обладает сильной ганглиоблокирующей активностью. Активен при парентеральном введении. Применяется при спазмах периферических сосудов (эндартериит, болезнь Рейно), для управляемой гипотензии во время операций, при отеке легких, мозга (на фоне повышенного АД), гипертоническом кризе.

При введении *гексаметония* и других ганглиоблокаторов возможно развитие ортостатического коллапса. Для его предупреждения больным рекомендуется в течение 1–2 ч после инъекции ганглиоблокатора находиться в положении лежа. При явлениях коллапса следует ввести α-адреномиметические средства (*фенилэфрин*).

При применении *гексаметония* возможны также общая слабость, головокружение, сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков, угнетение дыхания, запор, нарушение мочеиспускания.

Миорелаксанты (курареподобные средства). ЛС этой группы избирательно блокируют Н-холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах и вызывают расслабление скелетных мышц. Их называют курареподобными средствами по названию стрельного яда «кураре», использовавшегося индейцами во время охоты для обездвиживания животных.

Курареподобные средства расслабляют мышцы в определенной последовательности: сначала расслабляются мышцы лица и шеи, затем конечностей и туловища, в последнюю очередь – межреберная мускулатура и диафрагма, что сопровождается остановкой дыхания.

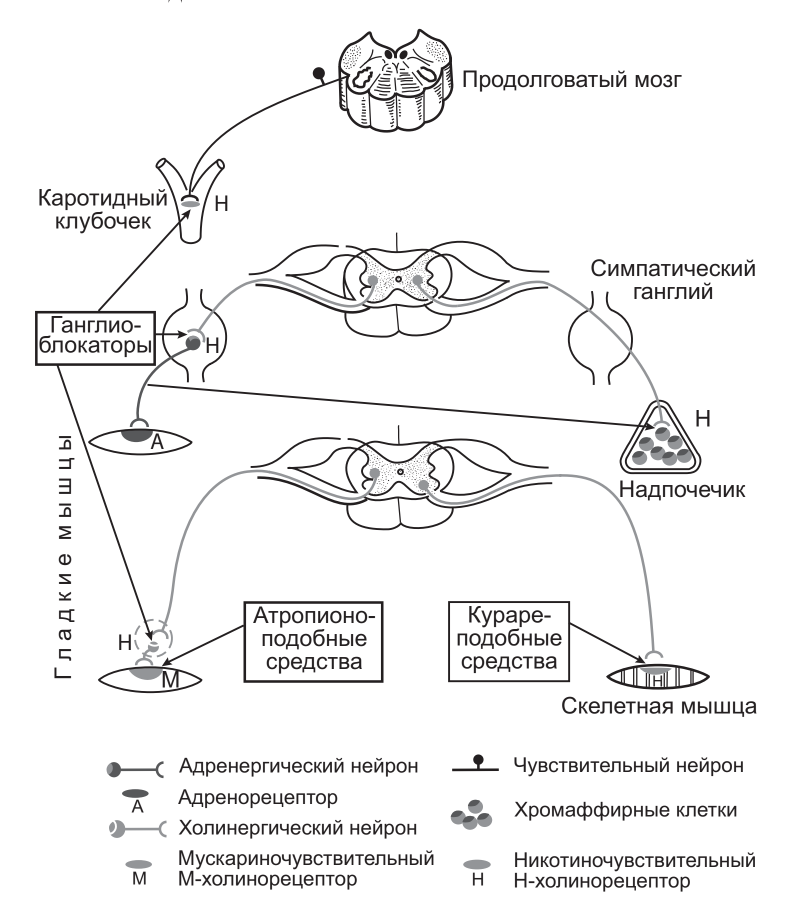


Рис. 16. Основная локализация действия холиноблокаторов

Эти средства применяют для расслабления мускулатуры во время операции, при интубации трахеи, при репозиции костных отломков, при судорогах, столбняке, для вправления вывихов.

К ним относятся *панкурония бромид* (*павулон*), *пипекурония бромид* (*ардуан*), *атракурия безилат* (*тракриум*), *суксаметония хлорид* (*дитилин*). Их вводят в вену.

При применении миорелаксантов может развиться паралич дыхательных мышц, поэтому их использование разрешается только при наличии условий для проведения искусственного дыхания.

М-, Н-холиноблокаторы. Эти ЛС оказывают периферическое и центральное М-холиноблокирующее действие (рис. 16). Центральное действие способствует снижению или устранению двигательных нарушений (тремор, ригидность), связанных с поражением экстрапирамидной системы. Широкое применение получил *тригексифенидил* (*циклодол*) при лечении болезни Паркинсона. При применении ЛС могут возникнуть нежелательные реакции, связанные с его холинолитическими свойствами: сухость во рту, нарушение аккомодации, учащение пульса, головокружение.ЛС противопоказано при глаукоме, заболеваниях сердца, пожилым людям (табл. 4).

Таблица 4. **Формы выпуска и способы применения ЛС, действующих в области холинергического синапса**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Пилокарпина гидрохлорид (*Pilocarpini hydrochoridum*)	Глазные капли – 2% раствор – 2 мл, 1%; 2%, 10% раствор – 5 мл; 10 мл	В полость конъюнктивы 1–2 капли 2–3 раза в сутки
Цитизин (*Citizinum*) (*Tabexum*)	Таблетки 0,0015	Принимать по схеме
Ипидакрин (*Ipidacrinum*)	Таблетки 0,02 Ампулы 0,005; 0,015 – 1 мл	По 1 таблетке 3–5 раз в сутки Под кожу, в мышцу 1 мл
Атропина сульфат (*Atropini sulfas*)	Глазные капли 0,5%; 1% раствор – 5 мл Ампулы 0,1% раствор – 1 мл	В полость конъюнктивы по 1–2 капли Под кожу 0,25–1 мл
Настойка красавки (*T-ra Belladonnae*)	Флаконы 10 мл	По 5–10 капель на прием

Окончание табл. 4

1	2	3
«Бекарбон» (*«Becarbonum»*)	Официнальные таблетки	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
«Анузол» (*«Anusolum»*)	Официнальные суппозитории	По 1 свече в прямую кишку на ночь
Ипратропий бромид (*Ipratropium bromidum*)	Таблетки 0,01 Аэрозоль 300 доз	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки до еды Вдыхать 2–3 раза в сутки
Гексаметоний (*Hexamethonium*)	Таблетки 0,1; 0,025 Ампулы 2,5% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки Под кожу (в мышцу) 1 мл 1–2 раза в сутки
Суксаметоний хлорид (*Suxamethonium chloridum*)	Ампулы 2% раствор – 2 мл и 5 мл	В вену по 0,1 мл на 1 кг массы тела

Контрольные вопросы и задания

1. Расшифруйте понятие о холинорецепторах, дайте их классификацию, опишите локализацию М- и Н-холинорецепторов.
2. Что такое холиномиметики и холиноблокаторы? Дайте их классификация.
3. Опишите фармакодинамику М-холиномиметических средств, их действие на глаз, секрецию желез, тонус гладкомышечных органов. Назовите показания к их применению.
4. Каковы симптомы отравления ядовитыми грибами и какова помощь при отравлении?
5. Каков механизм действия Н-холиномиметиков на дыхание и артериальное давление?
6. Каков механизм действия и каковы показания к применению антихолинэстеразных средств?
7. Опишите симптомы отравления ФОС и необходимую лекарственная помощь.
8. Какие фармакологические группы применяются при глаукоме?
9. В каких случаях показано применение М-холиноблокаторов? Как их подразделяют (селективные и неселективные ЛС)?
10. Почему ганглиоблокаторы снижают артериальное давление?
11. Что такое миорелаксанты? Опишите применение в анестезиологии.
12. Охарактеризуйте особенности действия миорелаксантов, их нежелательные реакции.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите вещества, при применении которых возбуждаются одновременно М- и Н-холинорецепторы.

а) *пилокарпин*;
б) *физостигмин*;
в) *прозерин*;
г) *табекс*.

2. Какие эффекты наблюдаются при применении М-холиноблокаторов?

а) сужение зрачков и снижение внутриглазного давления;
б) расширение зрачков и повышение внутриглазного давления;
в) брадикардия;
г) тахикардия;
д) снижение секреции желез;
е) повышение секреции желез.

3. Как изменится действие *атропина* на фоне применения *прозерина*?

а) усилится;
б) снизится;
в) не изменится.

4. Укажите показания к применению антихолинэстеразных средств.

а) глаукома;
б) язвенная болезнь желудка (ЯБЖ);
в) бронхиальная астма;
г) атония кишечника.

5. Укажите селективные М-холиноблокаторы.

а) *скополамин*;
б) *бускопан*;
в) *атровент*;
г) *гастрозепин*;
д) *пилокарпин*.

6. Укажите ЛС с противорвотным действием.

а) *атропин*;
б) *платифиллин*;
в) *драмина*;
г) *прозерин*.

7. Укажите ЛС, применяемое для купирования гипертонического криза.

а) *атропин*;
б) *бензогексоний*;
в) *прозерин*;
г) *новитропан*.

Средства, действующие в области адренергических синапсов (адренергические средства)

Адренергические синапсы находятся в окончаниях симпатических нервов. Передача нервных импульсов в них осуществляется с помощью медиаторов катехоламинов: *норадреналина*, *адреналина*. Основным медиатором является *норадреналин*, который синтезируется в теле нейрона и депонируется в везикулах (гранулах) пресинаптической мембраны.

Затем под влиянием пришедшего нервного импульса *норадреналин* высвобождается из нервного окончания и взаимодействует с адренорецепторами постсинаптической мембраны, что сопровождается развитием специфических фармакологических эффектов. Это действие кратковременно (несколько секунд). Инактивация медиатора осуществляется путем обратного захвата из синаптической щели нервным окончанием и с помощью ферментов МАО и КОМТ (рис. 17).

Различают α- и β-адренорецепторы. Они находятся в одних и тех же органах, но в каждом преобладает один из этих типов рецепторов. В свою очередь они подразделяются на α_1- (сосуды, глаза) и α_2-адренорецепторы (ЦНС), β_1- (сердце) и β_2-адренорецепторы (бронхи, сосуды, матка, печень). При

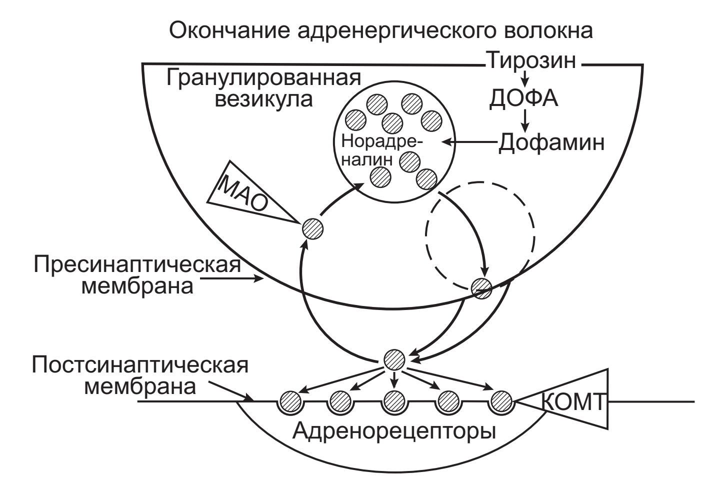


Рис. 17. Схема адренергического синапса

возбуждении α_1-адренорецепторов отмечается сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, что способствует уменьшению воспалительных явлений, снижению набухания и секреции слизистой и внутренних органов, расположенных в брюшной полости, при этом повышается тонус, артериальное и венозное давление, расширяются зрачки.

При возбуждении α_2-адренорецепторов ЦНС (клонидин) понижается возбудимость сосудодвигательного центра, снижается тонус сосудов и падает артериальное давление (табл. 5).

Таблица 5. **Эффекты стимуляции β-адренорецепторов**

Тип адренорецептора	Локализация	Результат стимуляции
β_1-рецепторы	Синусовый узел	Повышение возбудимости, увеличение частоты сердечных сокращений
	Миокард	Увеличение силы сокращений
	Коронарные артерии	Расширение
	Атриовентрикулярный (АВ) узел	Увеличение проводимости
	Пучок и ножки Гиса	Повышение автоматизма
	Печень, скелетные мышцы	Увеличение гликогенеза
β_2-рецепторы	Артериолы, артерии, вены	Релаксация
	Мускулатура бронхов	Расслабление
	Матка беременной женщины	Ослабление и прекращение сокращений
	Островки Лангерганса (β-клетки)	Повышение секреции инсулина
	Жировая ткань (также в жировой ткани есть β_3-адренорецепторы)	Увеличение липолиза
β_1- и β_2-рецепторы	Юкстагломерулярный аппарат почек	Увеличение высвобождения ренина

При возбуждении β_1-адренорецепторов повышается скорость проведения импульсов в миокарде, увеличиваются сила и частота сердечных сокращений. При возбуждении β_2-адренорецепторов расслабляются гладкие мышцы бронхов,

кишечника, желчных ходов и матки, расширяются сосуды скелетных мышц, легких, сердца и мозга, усиливается гликогенолиз (образование глюкозы из гликогена) в печени и мышцах.

Адренергические средства могут влиять на синтез, депонирование и высвобождение медиаторов; взаимодействовать непосредственно с адренорецепторами; тормозить инактивацию и обратный захват медиатора.

Адреностимулирующие средства

α-Адреностимуляторы. ЛС этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на α_1- и α_2-адренорецепторы. Преимущественное действие на α_1- адренорецепторы оказывает *фенилэфрин* (*мезатон*). Он вызывает сужение артериол и повышение артериального давления. В отличие от *адреналина* и *норадреналина мезатон* не является катехоламином и мало подвержен действию фермента КОМТ, он более стоек, оказывает более длительный эффект. ЛС вызывает расширение зрачка и может понизить внутриглазное давление при открытоугольных формах глаукомы. Применяют *мезатон* для повышения артериального давления при коллапсе и гипотезии, при ринитах, коньюнктивитах. Входит в состав комбинированных ЛС *«Антифлу»*, *«Терафлю»*, *«Афлумед», «Гриппомикс», «Ангриколд»* применяемых при простуде и гриппе, в состав капель в нос *«Риноцил беби»* и *«Риноцил кидс»*, *«Виброцил»*, *«Риноцил»*, *«Милт»*, суппозиториев *«Релиф»*, ректальных капсул *«Реликапс»* для лечения геморроя.

Нафазолин (*нафтизин*, *санорин*, *назорин*) является α_1-, α_2-адреномиметиком, оказывает длительный сосудосуживающий эффект. При нанесении на слизистые оболочки оказывает противовоспалительное (противоотечное) действие. При ринитах облегчает носовое дыхание. *Нафазолин* назначают только местно при насморке. Для общего действия на организм не используется в связи с его высокой токсичностью (угнетает ЦНС). При применении возможно явление тахифилаксии.

Ксилометазолин (*галазолин*, *риномарис, ксилин*, *ксиназол*, *отривин*) действует аналогично *нафазолину*. Применяют его местно при острых ринитах – 2–3 впрыскивания в сутки. Оказывает некоторое раздражающее действие. Входит в состав спреев назальных *«СептаНазал»*, *«Ринекс»*, *«Галазолин комби»*, *«Ксилодекс» с декспантенолом*, которые проявляют также заживляющее действие, *«Ксимелин экстра»*, *«Риномарис интенсив»*, *«Риномед» с ипратропия бромидом*.

В виде капель в нос и спрея выпускаются *оксиметазолин* (*назол*, *назавин*, *ноксивин, рузана*). *Тетризолин* применяется также в виде глазных капель *визин*, *визоптин* для лечения конъюнктивитов.

Клонидин (*клофелин*) – α_2-адреномиметик центрального действия. Он стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы ЦНС, следствием чего является уменьшение симпатической импульсации к сосудам и сердцу, приводящее к падению АД. Применяется при повышенном кровяном давлении.

β-Адреностимуляторы. ЛС этой группы оказывают прямое возбуждающее действие на β_1- и β_2-адренорецепторы. Стимуляция β_1-адренорецепторов, расположенных в миокарде, усиливает и учащает сердечные сокращения, повышает возбудимость, облегчает проводимость, увеличивает потребление кислорода миокардом. В связи с возбуждением β_2-адренорецепторов появляется бронхорасширяющее действие, уменьшение отека в слизистой бронхов, понижается тонус беременной матки (токолитическое действие), расширяются сосуды головного мозга, сердца, скелетных мышц и печени, несколько снижается артериальное давление.

β_1-Адреностимуляторы. *Добутамин* (*добужект*) избирательно стимулирует β_1-адренорецепторы миокарда и оказывает положительное инотропное действие (усиление систолы). Применяют при кардиогенном шоке, после операции на сердце, сердечной недостаточности, блокадах сердца. Нежелательные реакции: тахикардия, экстрасистолия, повышение АД, тошнота, головная боль.

β_2-Адреностимуляторы. К ним относятся ЛС с преимущественным влиянием на β_2-адренорецепторы. Они более избирательно действуют на бронхи, могут вызывать тахикардию и снижение АД. Обладают также токолитическим действием.

Сальбутамол применяют для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы в виде аэрозолей. Длительность действия – 4–6 ч. В лечебных дозах обычно не вызывает тахикардии и изменений АД. Применяют до 4 раз в сутки по 2 вдоха.

Фенотерол (*беротек*, *пульмотек*) используют в виде аэрозолей при бронхиальной астме, ингаляции производят с промежутками в 5 ч. Входит в состав комбинированных *ЛС «Беродуал»*, *«Пульмовент комби»* в сочетании с *ипратропия бромидом*.

Аналогичным действием обладает *гексапреналин*, а его ЛС *гинипрал* обладает токолитическим действием (снижает тонус матки).

Кленбутерол, *формотерол* (*фортикс*), *сальметерол* (*серевент*) оказывают более длительное бронхорасширяющее действие – до 10–12 ч. Применяются для поддерживающей терапии и с целью профилактики бронхоспазма.

Кленбутерол обладает анаболическим действием.

Нежелательные реакции проявляются в виде головной боли, возбуждения, тахикардии, тремора, гипергликемии.

α-, β-Адреностимуляторы. Лекарственные вещества этой группы возбуждают все типы адренорецепторов. Различают α-, β-адреномиметики прямого и непрямого (симпатомиметики) действия. К ЛС прямого действия относятся *норэпинефрин* и *эпинефрин*.

Норэпинефрин (*норадреналин*) выпускается в виде *норадреналина гидротартрата*. Его действие связано с преимущественным влиянием на α_1-адренорецепторы, что вызывает сужение сосудов и повышение АД. Кардиотоническое действие *норадреналина*, связанное с его стимулирующим влиянием на β_1-адренорецепторы сердца, маскируется рефлекторной брадикардией за счет рефлекторного повышения тонуса блуждающего нерва.

Применяют *норадреналин* при пониженном АД. При введении внутрь легко разрушается, а при подкожном и внутримышечном введении вызывает сильный местный спазм сосудов, что может привести к некрозу ткани. Вводят в вену капельно.

Нежелательные реакции при применении *норадреналина* наблюдаются редко. Возможны аритмии, головная боль, нарушение дыхания.

Эпинефрин (*адреналин*) получают синтетическим путем. Выпускается в виде *адреналина гидрохлорида* и *адреналина гидротартрата*. *Адреналин* оказывает прямое стимулирующее влияние на α- и β-адренорецепторы. Стимуляция α_1-адренорецепторов сосудов приводит к их сужению (сосуды внутренних органов, кожи), а активация β_2-адренорецепторов вызывает расширение сосудов скелетных мышц, при этом общее периферическое сопротивление сосудов может значительно снижаться. Тем не менее среднее АД вследствие увеличения систолического давления повышается. В больших дозах преобладает влияние *адреналина* на α_1-адренорецепторы сосудов и повышается общее

периферическое сопротивление. Затем прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией, что связано с более длительным возбуждением β_2-адренорецепторов сосудов.

Стимулируя β_1-адренорецепторы сердца, *адреналин* увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и в связи с этим ударный и минутный выброс крови, но при этом увеличивается потребление миокардом кислорода.

Эпинефрин вызывает расслабление мускулатуры бронхов и устраняет бронхоспазм, снижает тонус и моторику ЖКТ, расширяет зрачки. Под влиянием *адреналина* усиливается гликогенолиз (повышается глюкоза в крови) и липолиз (увеличивается в плазме крови содержание липидов). *Адреналин* улучшает функциональную способность скелетных мышц, особенно при их утомлении.

На ЦНС *адреналин* в терапевтических дозах выраженного влияния не оказывает. Однако иногда могут наблюдаться беспокойство, головная боль, тремор. Внутрь *адреналин* не назначают, так как он разрушается в ЖКТ.

Назначают *эпинефрин* под кожу, в мышцу и местно, иногда вводят в вену; в случае острой остановки сердца – внутрисердечно. При применении *адреналина* могут наблюдаться повышение АД, аритмии, боли в области сердца, гипергликемия.

Применяют *эпинефрин* при анафилактическом шоке и других аллергических реакциях, при приступах бронхиальной астмы, гипогликемической коме, остановке сердца. Иногда назначают при гипотензии и коллапсе.

Как местное сосудосуживающее средство используется в офтальмологии, отоларингологии в составе капель и мазей, при капиллярных кровотечениях, добавляется к растворам местных анестетиков для пролонгирования их действия и снижения токсичности.

Эпинефрин противопоказан при гипертензии, выраженном атеросклерозе, сахарном диабете, тиреотоксикозе, ишемической болезни сердца (ИБС), беременности.

К α-, β-адреномиметикам непрямого действия (симпатомиметикам) относится *эфедрин*. Это алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры. По химическому строению и фармакологическим эффектам *эфедрин* сходен с *адреналином*, но отличается по механизму действия: он стимулирует выброс медиатора и угнетает его обратный захват на уровне пресинаптической мембраны, поэтому активность *эфедрина* зависит от

запасов медиатора. При частом введении возникает тахифилаксия, которая обусловлена истощением запасов медиатора. От *адреналина эфедрин* также отличается большей стойкостью и продолжительностью действия.

По фармакологическим свойствам *эфедрин* близок к *эпинефрину*. Он вызывает сужение сосудов, повышение АД, расширение бронхов, повышение глюкозы в крови, расширение зрачка (не влияя на внутриглазное давление). По активности *эфедрин* значительно уступает *адреналину*. *Эфедрин* оказывает возбуждающее действие на ЦНС, обладает одурманивающим действием, при отравлении наркотическими и снотворными средствами оказывает пробуждающее действие.

Возможно применение *эфедрина* в качестве бронхолитика, при отравлениях наркотиками и снотворными, при гипотензии.

Эфедрин входит в состав ЛС *«Бронхолитин»*, применяем при бронхолегочных заболеваниях с бронхообструктивным синдромом.

Противопоказан при гипертензии, атеросклерозе, органических заболеваниях сердца, сахарном диабете (СД), тиреотоксикозе, беременности.

Антиадренергические (адреноблокирующие) средства

α-Адреноблокаторы. Эти ЛС блокируют α_1- и α_2-адренорецепторы и тормозят передачу возбуждения в адренергических синапсах. Блокада α_1-адренорецепторов приводит к снижению тонуса артериальных и венозных сосудов, вызывая снижение периферического сопротивления сосудов и АД, улучшается кровоснабжение периферических тканей. Они «извращают» (уменьшают) прессорный эффект *адреналина*, поскольку на фоне блокады α-адренорецепторов проявляется сосудорасширяющее действие *адреналина* за счет активации β_2-адренорецепторов.

Их применяют при расстройствах периферического кровообращения (болезнь Рейно, эндартериит, начальные стадии атеросклеротической гангрены), для лечения трофических язв конечностей, пролежней, отморожений, простатите, а также при феохромоцитоме (опухоль мозгового вещества надпочечников, которая продуцирует большое количество *адреналина*, что ведет к значительному повышению АД).

Из нежелательных реакций возможны головокружение, покраснение кожи, набухание слизистой оболочки носа, тахикардия.

Дигидроэрготамин и *дигидроэрготоксин* – полусинтетические ЛС дигидрированных алкалоидов спорыньи, которые отличаются от естественных отсутствием стимулирующего влияния на миометрий. Обладают сильными α-адреноблокирующими свойствами. Они вызывают понижение АД, расширение артериол и некоторое замедление сердечных сокращений.

Применяют дигидрированные алкалоиды спорыньи при гипертензии, спазмах кровеносных сосудов в составе комбинированных ЛС *«Бринердин»*, *«Норматенс»*, применяемых для снижения АД.

Доксазозин (*кардура*, *магурол*), *теразозин* (*сетегис*, *сетазин*), *тамсулозин* (*омник*), *урапидил* (*тахибен*) обладают избирательным действием на постсинаптические α_1-адренорецепторы. Основной их эффект – снижение АД, связанный главным образом с периферической вазодилатацией. В отличие от обычных α-адреноблокаторов при приеме этих ЛС тахикардия, как правило, не возникает.

Применяют при простатите и артериальной гипертензии. Эффективны при приеме внутрь. Стойкий эффект развивается постепенно через несколько недель.

Тахибен применяется в ампулах при гипертонических кризах.

Ницерголин (*сермион*) является производным спорыньи и никотиновой кислоты. Обладает α_2-адреноблокирующей и спазмолитической активностью, расширяет мозговые и периферические сосуды. Применяется при нарушениях мозгового и периферического кровообращения, при мигрени, ишемии зрительного нерва в вену или в таблетках 2–3 раза в сутки. Возможны нежелательные реакции: гипотензия, головокружение, зуд, диспептические явления.

β-Адреноблокаторы. ЛС этой группы нарушают проведение нервных импульсов в адренергических синапсах за счет угнетения β-адренорецепторов. Блокада β_1-адренорецепторов, расположенных в миокарде, вызывает ослабление силы и частоты сердечных сокращений, снижение сократительной способности миокарда и потребности сердца в кислороде, уменьшение сердечного выброса (ударного объема) и падение АД (рис. 18).

Угнетение β_2-адренорецепторов может привести к спазму бронхов, повышению тонуса мускулатуры матки, уменьшению процессов гликогенолиза (снижается уровень глюкозы в крови), сужению периферических сосудов.

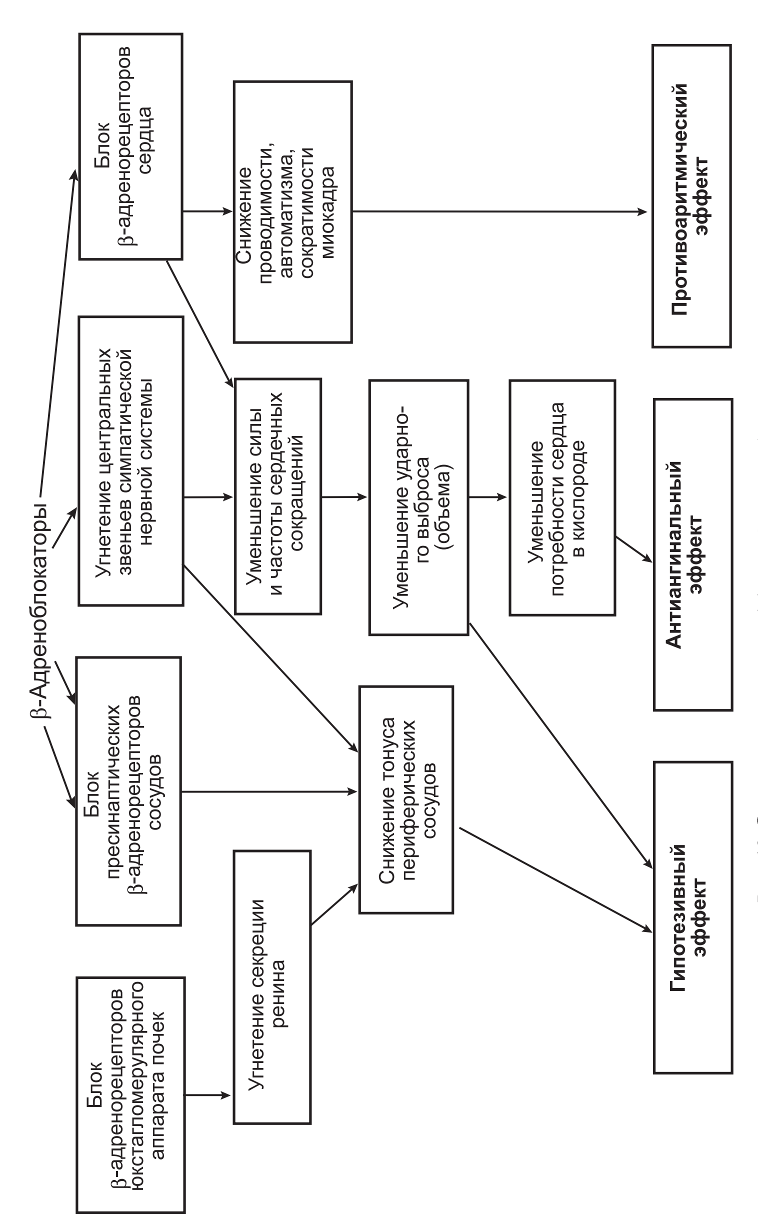


Рис. 18. Фармакологические эффекты β-адреноблокаторов

Лекарственные средства этой группы широко применяются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: ИБС, тахикардиях, артериальной гипертензии (АГ), а также глаукоме (снижают секрецию внутриглазной жидкости).

β-Адреноблокаторы делятся на неселективные (действующие на $β_1$- и $β_2$-адренорецепторы) и кардиоселективные (действующие на $β_1$-адренорецепторы). Но в больших дозах и при длительном применении селективность снижается.

$β_1$-, $β_2$-Адреноблокаторы (неселективные). *Пропранолол* (*анаприлин*) ЛС блокирует $β_1$- и $β_2$-адренорецепторы сердца, бронхов, ЖКТ, матки и др. При применении *пропранолола* и других неселективных ЛС возможны нежелательные реакции: брадикардия, головокружение, бронхоспазм, «синдром холодных рук и ног», угроза выкидыша, импотенция, гипогликемия, «синдром отмены».

Лекарственные средства противопоказаны при брадикардии, бронхиальной астме, беременности. С осторожностью назначают неселективные β-адреноблокаторы больным сахарным диабетом, при болезни Рейно. Прекращать применение β-адреноблокаторов следует, постепенно снижая дозу.

К неселективным β-адреноблокаторам относятся также *соталол* (*соталекс*), *тимолол* (*арутимол*, *тимо-комод*). *Тимолол* входит в состав комбинированных капель *«Р-дорзакт»*, *«Фавуленз»*, *«Фотил»*.

$β_1$-Адреноблокаторы (кардиоселективные). Эти ЛС избирательно блокируют $β_1$-адренорецепторы сердца, уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, проявляют антиаритмическое действие, снижают АД, потребность миокарда в кислороде. Почти не влияют на $β_2$-адренорецепторы бронхов и сосудов, в меньшей степени вызывают сужение периферических сосудов и бронхоспазм, не вызывают гипогликемии.

Таким действием обладают *атенолол* (*атеносан*), *метопролол* (*эгилок*, *метокард*, *ревелол ХЛ*), *небиволол* (*небилет*, *небикард*), *Бисопролол* (*конкор*, *юритмик*), *бетаксолол* (*локрен*) и др. *Бисопролол* входит в состав комбинаций *«Бикард плюс»*, *«Бикард АМ»*.

Небиволол обладает также сосудорасширяющим действием за счет синтеза NO-группы в эндотелии сосудов. Выпускается комбинированное ЛС с диуретиком *«Небилет плюс»*. Их применяют в 1–2 приема в сутки.

α-, β-Адреноблокаторы. *Карведилол* (*кардивас*, *карвелэнд*) блокирует α- и β-адренорецепторы, обладает выраженным

антиоксидантным действием. Применяется при стенокардии, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Суточную дозу делят на 2 приема, отменять рекомендуется, постепенно снижая дозу.

Симпатолитики. Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне пресинаптической мембраны либо истощая запасы *норадреналина* в нервных окончаниях, либо предотвращая его высвобождение. Это приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на кровеносные сосуды и сердце — сосуды расширяются, снижается сила сердечных сокращений и возникает брадикардия. Результатом этого является снижение АД.

Угнетение симпатической (адренергической) иннервации приводит к косвенному повышению активности парасимпатической системы и преобладанию холинергических эффектов. Это проявляется в усилении перистальтики ЖКТ, увеличении секреции желез желудка. Указанные эффекты расцениваются как нежелательные.

Резерпин — алкалоид растений рода раувольфия, обладает выраженными симпатолитическими свойствами. Под влиянием *резерпина* происходит ускорение высвобождения норадреналина и других катехоламинов из везикул нервных окончаний. При применении *резерпина* постепенно снижается систолическое и диастолическое АД при разных формах и стадиях артериальной гипертензии. Гипотензивный эффект развивается постепенно (на 6–8-е сутки) и относительно долго сохраняется после прекращения приема *резерпина*.

Резерпин снижает содержание катехоламинов и серотонина в ЦНС, тем самым оказывает седативное и слабое антипсихотическое действие, способствует наступлению сна.

При применении *резерпина* отмечаются нежелательные реакции: сонливость, депрессия, заложенность носа, спазмы желудка и кишечника, понос, усиление секреции пищеварительных желез, боли в желудке.

В настоящее время *резерпин* применяется в составе комбинированных ЛС для лечения артериальной гипертензии: *«Адельфан»*, *«Норматенс»* и др. *Раунатин* содержит сумму алкалоидов раувольфии (табл. 6). Кратность приема — 2–3 раза в сутки.

Таблица 6. **Формы выпуска и способы применения ЛС, действующих в области адренергического синапса**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Фенилэфрин (*Phenylephrinum*)	Ампулы 1% раствор – 1 мл	В вену (медленно) с 20–40 мл *40% раствора глюкозы*. Под кожу (в мышцу) по 0,3–1 мл
Ксилометазолин (*Xylometazolinum*)	Флаконы 0,01%; 0,025%, 0,05%; 0,1% раствор – 10 мл Мазь (гель) 0,05%–0,1%	В нос по 1–3 капли 2–3 раза в сутки Смазывать слизистую носа 3 раза в сутки
Фенотерол (*Fenoterolum*)	Аэрозоль 10 мл	Ингаляционно 2–3 раза в сутки
Сальбутамол (*Salbutamolum*)	Таблетки 0,002; 0,004 Аэрозоль 10 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки Ингаляционно 3–4 раза в сутки
Добутамин (*Dobutaminum*)	Флаконы 1,25% раствор – 20 мл. Ампулы 5% раствор – 5 мл	В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Эпинефрина гидрохлорид (*Epinephrini hydrochloridum*)	Ампулы 0,1%; 0,18% раствор – 1 мл	Под кожу, в мышцу по 0,3–1 мл
Норэпинефрина гидротартрат (*Norepinephrini hydrotartras*)	Ампулы 0,2% раствор – 1 мл	В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Доксазозин (*Doxazosinum*)	Таблетки 0,001; 0,002; 0,004	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Ницерголин (*Nicergolinum*)	Таблетки 0,005; 0,01; 0,03 Флаконы 0,004 сухого вещества	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В мышцу, в вену капельно на *0,9% растворе натрия хлорида*
Пропранолол (*Propranololum*)	Таблетки 0,04; 0,08	По 1–3 таблетки 3–4 раза в сутки

Окончание табл. 6

1	2	3
Соталол (*Sotalolum*)	Таблетки 0,16; 0,08	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки
Бисопролол (*Bisoprololum*)	Таблетки 0,0025; 0,005; 0,01	По 1–2 таблетки 1 раз в сутки
Карведилол (*Carvedilolum*)	Таблетки 0,00625; 0,0125; 0,025	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Раунатин (*Rhaunatinum*)	Таблетки 0,002	По 1 таблетке 3 раза в сутки (после еды)
«Адельфан» (*«Adelphanum»*)	Официнальные таблетки	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки (после еды)

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию адренорецепторов, опишите их локализацию.
2. Какое действие характерно для α-адреномиметических средств? Назовите показания к их применению.
3. Какой принцип действия *ксилометазолина* при рините?
4. Охарактеризуйте селективные и неселективные β-адреномиметики, их фармакодинамику и применение.
5. Охарактеризуйте фармакодинамику и применение *эпинефрина гидрохлорида* и *эфедрина гидрохлорида*. Дайте их сравнительную характеристику и укажите особенности действия.
6. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?
7. Какая группа ЛС обладает токолитическим действием?
8. Как β-адреноблокаторы влияют на деятельность сердца? Каковы показания к их применению и нежелательные реакции?
9. В чем заключается отличие в действии *пропранолола* от *атенолола*?
10. Назовите фармакологические группы ЛС, применяемых при артериальной гипертензии? В чем заключается механизм их гипотензивного действия.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Какие эффекты связаны с возбуждением β-адренорецепторов?

а) тахакардия;
б) брадикардия;

в) спазм бронхов;
г) расслабление мышц бронхов;
д) сужение сосудов;
е) расширение сосудов.

2. Укажите средства, повышающие артериальное давление.

а) *анаприлин*;
б) *мезатон*;
в) *адреналин*;
г) *раунатин*.

3. В каких случаях показано применение *адреналина*?

а) при остановке сердца;
б) при бронхиальной астме;
в) при гипертензии;
г) при гипогликемии;
д) при стенокардии.

4. Какие ЛС применяют при бронхиальной астме?

а) *эфедрин*;
б) *адреналин*;
в) *нафтизин*;
г) *сальбутамол*;
д) *анаприлин*.

5. Укажите α-адреноблокаторы.

а) *атенолол*;
б) *омикс*;
в) *ницерголин*;
г) *мезатон*;
д) *адреналин*.

6. β-Адреноблокаторы применяются во всех случаях, кроме:

а) стенокардии;
б) бронхиальной астмы;
в) артериальной гипертензии;
г) тахикардии.

7. Укажите кардиоселективные β-адреноблокаторы.

а) *соталол*;
б) *атенолол*;
в) *пропранолол*;
г) *метопролол*.

8. Для какой группы ЛС характерен «синдром отмены»?

а) симпатолитики;
б) симпатомиметики;
в) β-адреноблокаторы;
г) α-адреномиметики.

Глава 5. **Лекарственные средства, влияющие на ЦНС**

Центральная нервная система имеет особое значение для жизнедеятельности организма. Нарушение ее нормального функционирования может привести к тяжелым заболеваниям.

Все лекарственные вещества, действующие на ЦНС, условно можно разделить на две группы: угнетающего и возбуждающего типа действия.

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

Средства для наркоза

Наркоз – это обратимое состояние организма, при котором выключена болевая чувствительность, отсутствует сознание, подавлены рефлексы, в то же время сохраняются нормальными функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, т.е. искусственно вызванный глубокий сон с отключением сознания и болевой чувствительности. Во время наркоза создаются благоприятные условия для проведения хирургических операций.

Средства для наркоза оказывают угнетающее влияние на передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС. Чувствительность синапсов разных отделов ЦНС к наркотическим веществам неодинакова. Поэтому угнетение этих отделов при действии ЛС происходит не одновременно: сначала угнетаются более чувствительные, затем менее чувствительные отделы ЦНС. Поэтому в действии средств для наркоза различают определенные стадии, которые сменяют друг друга по мере увеличения концентрации лекарственного средства.

➢ *I стадия – оглушения* (*анальгезии*) – утраты болевой чувствительности (от греч. *an* – отрицание, *algos* – боль). При поступлении наркотического вещества в организм в первую очередь развивается угнетение центров коры головного мозга, что сопровождается снижением болевой чувствительности и постепенным угнетением сознания. К концу стадии анальгезии болевая чувствительность полностью утрачивается, и можно проводить некоторые хирургические манипуляции (вскрытие абсцессов, перевязки и др.) – *рауш-наркоз*.

➢ *II стадия – возбуждения* – проявляется в виде двигательного и речевого возбуждения, неосознанных попыток встать с

операционного стола, нарушения ритма дыхания и т.д. Сознание полностью утрачивается, резко повышается мышечный тонус. Дыхание и пульс учащены, АД повышено. По И.П. Павлову причиной возбуждения в этой стадии является выключение тормозных влияний коры головного мозга на подкорковые центры. Возникает «бунт подкорки».

➢ *III стадия – хирургического наркоза* – характеризуется подавлением функции коры мозга, подкорковых центров и спинного мозга. Явления возбуждения проходят, снижается мышечный тонус, угнетаются рефлексы. Жизненно важные центры продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный) продолжают функционировать.

➢ *IV стадия – пробуждения* (*восстановления*) наступает после прекращения введения наркотического средства. Функции ЦНС восстанавливаются.

➢ *V стадия – паралича* (*агональная*) – в случае передозировки средства для наркоза дыхание становится поверхностным, деятельность межреберных мышц постепенно угасает, нарушается дыхание. Развивается кислородная недостаточность. Смерть может наступить от паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Средства для ингаляционного наркоза. ЛС этой группы (пары летучих жидкостей и газы) вводят в организм путем ингаляций через специальную интубационную трубку (интубационный наркоз) или с помощью маски (масочный наркоз). Основным преимуществом этого вида наркоза является хорошее управление его глубиной (поддержание нужной концентрации в крови).

Эфир для наркоза – бесцветная летучая жидкость с характерным запахом, взрывоопасна и огнеопасна. Обладает раздражающим действием. Ему свойственна длительная стадия возбуждения (10–20 мин) и достаточно тяжелый выход из наркоза, продолжительная стадия пробуждения – 20–40 мин, иногда посленаркозная рвота, угнетение дыхания, угнетение кровообращения. Для профилактики таких осложнений перед наркозом вводят *атропин* (устраняет брадикардию, спазм голосовой щели, секрецию бронхиальных, слюнных желез). Иногда наблюдается нарушение функций печени и почек. В настоящее время для наркоза не используется.

Галотан (*фторотан*) – бесцветная прозрачная летучая жидкость со своеобразным запахом. Неогнеопасен, невзрывоопасен, не обладает раздражающим действием. По активности в 3–

4 раза превосходит эфир. Наркоз наступает быстро (через 3–5 мин) с очень короткой стадией возбуждения. Пробуждение – через 5–10 мин.

Нежелательные реакции проявляются в виде брадикардии (для премедикации вводят *атропин*), снижении АД (вводят *мезатон*), аритмий в связи с повышением чувствительности миокарда к *адреналину*.

Энфлуран относится, как и *фторотан*, к фторсодержащим алифатическим соединениям. По действию напоминает *фторотан*. Может вызывать небольшую гипотензию и угнетение дыхания.

Из фторсодержащих наркозных жидкостей используются также *севофлуран*, *изофлуран*, обладающие аналогичным действием.

Азота закись – бесцветный газ со слабым специфическим запахом, не обладает раздражающим действием. Выпускается в баллонах серого цвета по 10 л. Нежелательных реакций в используемых концентрациях не вызывает, главный недостаток – малая наркотическая активность. Во избежание гипоксии тканей в анестезиологии применяют в смеси с кислородом в соотношении 4 : 1. При этом наркоз наступает быстро – через 1–2 мин, стадия возбуждения отсутствует, но не достигается полного расслабления скелетной мускулатуры (поверхностный наркоз), поэтому применяют совместно с миорелаксантами. Пробуждение наступает в первые минуты после прекращения ингаляции.

Применяют *азота закись* также для обезболивания в послеоперационный период, при инфаркте миокарда и других состояниях, сопровождающихся сильными болями.

Средства для неингаляционного наркоза. Средства для неингаляционного наркоза обычно применяют парентерально, чаще всего внутривенно. Наркоз развивается быстро без стадии возбуждения. Сначала выключается сознание, затем рефлексы и мышечный тонус.

Применяются для кратковременных операций и для вводного или базисного наркоза, после которого переходят к основному наркозу вдыханием ингаляционных средств (комбинированный наркоз).

Тиопентал-натрий – производное барбитуровой кислоты. Отличается высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического эффекта. Через минуту после внутривенного введения развивается максимальное действие,

которое продолжается 20–30 мин. Нежелательные реакции проявляются в угнетении дыхания и сердечной деятельности, слюнотечении, бронхоспазмах.

Натрия оксибутират является синтетическим аналогом γ-аминомасляной кислоты. Длительность наркоза – 2–4 ч. Обладает низкой наркотической активностью, поэтому его вводят в больших дозах.

Токсичность *натрия оксибутирата* низкая. При быстром внутривенном введении могут быть судороги. При передозировке – угнетение дыхания, при длительном применении – гипокалиемия.

Пропанидид (*сомбревин*) отличается очень быстрым наступлением наркоза (30–40 с). Длительность наркоза – 3–5 мин, а еще через 2–3 мин восстанавливается сознание. Возможны тахикардия, мышечное подергивание, потливость, гиперемия по ходу вены.

Пропофол (*пропован*, *диприван*) обладает кратковременным действием. Эффект развивается в течение 30 с и длится 30–60 с. Применяют для вводного наркоза и поддержания общей анестезии, а также при кратковременных хирургических вмешательствах. Нежелательное действие проявляется редко. Применяют с 8-летнего возраста.

Кетамина гидрохлорид (*калипсол*) вводится внутривенно и внутримышечно. При внутривенном введении длительность наркоза – 10–15 мин, при внутримышечном – 30–40 мин. Вызывает повышение АД, тахикардию, при выходе из наркоза – психомоторное возбуждение, галлюцинации. Для премедикации вводят *диазепам*.

Спирт этиловый. Является наркотическим веществом, оказывающим угнетающее действие на ЦНС. Однако в качестве средства для наркоза использоваться не может, так как обладает малой *наркотической широтой* (диапазон концентраций от минимальной эффективной, вызывающей хирургический наркоз, до минимальной токсической, вызывающей паралич жизненно важных центров) и вызывает длительную стадию возбуждения (опьянения), для которой характерны эмоциональное возбуждение, повышение настроения, снижение критического отношения к собственным поступкам, расстройство мышления и памяти, снижение работоспособности и т.д.

При увеличении дозы *спирта этилового* стадия возбуждения сменяется угнетением ЦНС, нарушаются координация движений, сознание. Появляются признаки угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров.

Спирт этиловый легко всасывается из ЖКТ, в основном в тонком кишечнике и около 20% – в желудке. Особенно быстро резорбтивное действие проявляется при приеме натощак. Задерживает всасывание *спирта* наличие в ЖКТ таких пищевых продуктов, как картофель, мясо, жиры.

Спирт оказывает влияние на пищеварительную систему. Желудочная секреция повышается при воздействии алкоголя в концентрациях, не превышающих 20%. Дальнейшее увеличение концентрации спирта приводит к подавлению секреции.

Под влиянием небольших доз алкоголя наступает расширение сначала поверхностных сосудов (лицо краснеет), появляется ощущение тепла. С увеличением концентрации *спирта* в крови расширяются кровеносные сосуды, особенно брюшной полости, увеличивается теплоотдача. Поэтому лица, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения, замерзают быстрее, чем трезвые.

В медицинской практике резорбтивное действие *спирта этилового* используется редко. Иногда его применяют как противошоковое средство (учитывая его болеутоляющее действие).

Практическое применение *спирт этиловый* находит в связи с его противомикробными, вяжущими, раздражающими свойствами. Противомикробное действие *спирта* обусловлено его способностью вызывать денатурацию (свертывание) белков микроорганизмов и усиливается с повышением концентрации. *95% спирт этиловый* применяется для обработки хирургических инструментов, катетеров и т.д. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют *70% спирт*. Это связано с тем, что спирт более высокой концентрации интенсивно свертывает белок, но на поверхности плохо проникает в кожные поры.

Вяжущее действие *95% спирта* используется для лечения ожогов. Спирт *этиловый 40% концентрации* обладает выраженными раздражающими свойствами и применяется для наложения компрессов при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов.

Прием спиртных напитков может привести к острому отравлению, степень которого зависит от концентрации спирта в крови. Опьянение наступает при 1–2 г/л, выраженные признаки отравления проявляются при 3–4 г/л. При остром отравлении алкоголем развивается состояние глубокого наркоза, характеризующееся потерей сознания, рефлексов, чувствительности, снижением мышечного тонуса. АД падает, темпе-

ратура тела снижается, дыхание нарушается, кожные покровы становятся бледными. Смерть может наступить от паралича дыхательного центра.

Первая помощь при остром отравлении *спиртом этиловым* заключается в прекращении его дальнейшего всасывания в кровь. Для этого промывают желудок, дают солевое слабительное (20–30 г *магния сульфата* на стакан воды), если больной в сознании, то можно вызвать рвоту. Для дезинтоксации вводят внутривенно *40% раствор глюкозы*, для устранения ацидоза – *4% раствор натрия гидрокарбоната*. При необходимости проводят искусственное дыхание или вводят кислород и аналептики (*кофеин* и др.). Необходимо согревать больного. При алкогольной интоксикации применяется ЛС *«Зорекс»*, обладающее дезинтоксикационным, гепатопротекторым и антиоксидантным действием.

При хроническом отравлении алкоголем (алкоголизме) резко снижается работоспособность, страдают высшая нервная деятельность, интеллект, внимание, память, часто возникают психические заболевания. Возникают серьезные изменения во внутренних органах: хронический гастрит, цирроз печени, дистрофия сердца, почек и другие заболевания.

Лечение алкоголизма проводят в стационарах. Основной задачей является прекращение приема спирта и выработка к нему отвращения, отрицательных рефлексов на алкоголь. Одним из наиболее эффективных ЛС является *дисульфирам* (*тетурам*, *эспераль*). Он задерживает окисление *спирта этилового* на уровне ацетальдегида, последний накапливается в организме и вызывает интоксикацию: головную боль, головокружение, сердцебиение, затруднение дыхания, потливость, тошноту, рвоту, чувство страха (табл. 7).

Таблица 7. **Формы выпуска и способы применения ЛС для наркоза**

Название ЛС	Форма выпуска	Способы применения
1	2	3
Галотан (*Halothanum*)	Флаконы 50 мл; 100 мл	Ингаляционно
Азота закись (*Nitrogenium oxydulatum*)	Металлические баллоны	Ингаляционно
Тиопентал натрия (*Thiopentalum – natrium*)	Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества	2–2,5% раствор в вену

1	2	3
Натрия оксибутират (*Natrii oxybutyras*)	Ампулы 20% раствор – 10 мл	В мышцу, в вену медленно
Propanididum (*Sombrevinum*)	Ампулы 5% раствор – 10 мл	В вену медленно
Кетамина гидрохлорид (*Ketamini hydrochloridum, Calypsolum*)	Ампулы 1%; 5% раствор – 2 мл; 10 мл; 20 мл	В мышцу, в вену медленно

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте понятие о наркозе и его стадиях. Классифицируйте средства для наркоза.
2. Дайте сравнительную характеристику средств для ингаляционного наркоза.
3. Опишите особенности действия и применения неингаляционных наркотических средств. Дайте сравнительную характеристику.
4. Какие осложнения характерны при использовании средств для наркоза и какие мероприятия проводятся по их устранению?
5. Охарактеризуйте острое отравление спиртом этиловым и меры оказания помощи. Перечислите социальные меры борьбы с алкоголизмом.
6. Опишите применение спирта этилового в медицине.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите средства, применяемые для неингаляционного наркоза.

а) *тиопентал-натрий*;
б) *закись азота*;
в) *натрия оксибутират*;
г) *изофлуран*;
д) *кетамин*.

2. Укажите основные признаки, характерные для стадии хирургического наркоза.

а) сознание сохранено;
б) сознание выключено;

в) болевая чувствительность отсутствует;
г) тонус скелетной мускулатуры сохранен;
д) спинномозговые рефлексы подавлены.

3. При применении каких средств для наркоза могут возникать аритмии сердечных сокращений вследствие сенсибилизации миокарда к *адреналину*?

а) *эфир для наркоза*;
б) *фторотан*;
в) *закись азота*;
г) *изофлуран*;
д) *сомбревин*.

4. Какие эффекты *спирта этилового* используют в практической медицине?

а) раздражающий;
б) наркотический;
в) вяжущий;
г) антисептический;
д) противошоковый.

Снотворные средства

В головном мозге расположены тормозные медиаторы – *дофамин*, *гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)*, *глицин* и возбуждающие медиаторы – *глутаминовая* и *аспарагиновая кислоты*.

Снотворные средства (***гипнотики***) (от греч. *hypnos* – сон) – вещества различного химического строения, которые при определенных условиях способствуют наступлению и поддержанию сна, нормализуют его показатели (глубину, фазность, длительность).

Сон является жизненно важной потребностью организма. Механизм сна очень сложен. В изучение его большой вклад внес И.П. Павлов.

Сон не является однородным состоянием, и в нем выделяются две фазы, несколько раз (4–5) сменяющие друг друга. Начинается сон фазой «медленного» сна, для которой характерно снижение биоэлектрической активности головного мозга, пульса, дыхания, температуры тела, секреции желез и обмена веществ. На эту фазу приходится 75–80% общей продолжительности сна. Она сменяется второй фазой – «быстрого» сна, при которой усиливается биоэлектрическая активность мозга, учащаются пульс, дыхание, усиливается обмен веществ. Фаза «быстрого» сна составляет 20–25% общей продолжительности, он сопровождается сновидениями.

Бессонница (расстройства сна) может проявляться замедлением засыпания или характера сна (сон короткий или прерывистый).

Расстройства сна вызываются разными причинами:
- переутомлением;
- нарушением биологического ритма жизни;
- болью, различными заболеваниями;
- возбуждающим действием напитков, ЛС и др.

При нерезко выраженных расстройствах сна рекомендуются гигиенические мероприятия: соблюдение режима дня, прогулки перед сном, отход ко сну в одно и то же время, использование лекарственных растений и т.д. Применение снотворных средств должно быть последним способом коррекции сна. Длительность назначения снотворных ЛС не должна превышать трех недель.

Выделяют следующие группы снотворных средств:
- барбитураты;
- бензодиазепины;
- циклопирролоны;
- средства разного химического строения.

Механизм действия снотворных заключается в их способности угнетать передачу импульсов в различных отделах ЦНС. Они стимулируют тормозные ГАМК-ергические процессы в головном мозге через барбитуровые (барбитураты) или через бензодиазепиновые (бензодиазепины) рецепторы (рис. 19). Важное значение имеет ослабление возбуждающего действия ретикулярной формации на кору головного мозга.

Производные барбитуровой кислоты. Сон, вызываемый барбитуратами (так же, как и большинством других снотворных средств), по структуре отличается от естественного сна. Барбитураты облегчают засыпание, но укорачивают продолжительность фазы «быстрого сна».

Фенобарбитал – ЛС длительного действия: снотворный эффект наступает через 1 ч и длится 6–8 ч. Оказывает успокаивающее, снотворное, противосудорожное действие в зависимости от дозы. Обладает кумуляцией. Медленно обезвреживается в печени, при этом стимулирует активность микросомальных ферментов, выводится в основном почками в неизмененном виде.

Нежелательные реакции проявляются в возникновении лекарственной зависимости при длительном применении, угнетении дыхания, нарушении функции почек и печени, аллергических реакциях (сыпь), понижении давления.

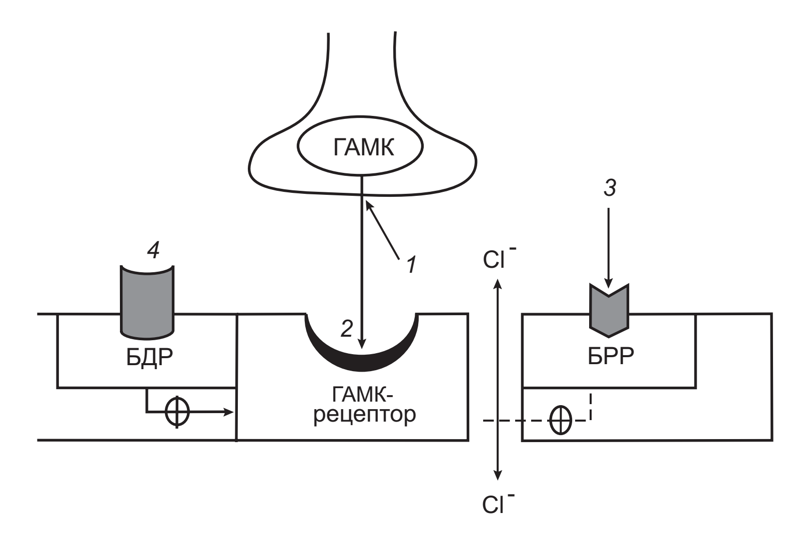


Рис. 19. Схема ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного комплекса с ионофором хлора (*1–4*); БДР – бензодиазепиновый рецептор; БРР – барбитуровый рецептор

В настоящее время в качестве снотворных средств применяется редко.

Острые отравления барбитуратами возникают в результате случайной или преднамеренной передозировки ЛС. Наступают угнетение ЦНС, дыхания, ослабление рефлексов, падает АД; при тяжелом отравлении – отсутствует сознание (кома).

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения ЛС из организма и в поддержании жизненно важных функций. Если ЛС полностью не всосалось из ЖКТ, то делают промывание желудка, дают адсорбирующие средства, солевые слабительные. В связи с угнетением дыхания проводят кислородную терапию, искусственное дыхание.

Для ускорения выведения уже всосавшегося вещества назначают диуретики, используют метод форсированного диуреза. При высоких концентрациях барбитуратов в крови проводят перитонеальный диализ или гемодиализ. Аналептики используются при легких формах отравления и противопоказаны при глубоком угнетении дыхания.

Производные бензодиазепина. Являются более безопасными средствами, имеют некоторые преимущества по сравнению с

барбитуратами: они меньше влияют на структуру сна, однако при их длительном применении, особенно в больших дозах, возможны дневная сонливость, вялость, разбитость, головокружение, возможно развитие лекарственной зависимости.

Эти ЛС обладают транквилизирующим эффектом (см.: «Психотропные средства»). Механизм снотворного действия (и других эффектов) бензодиазепинов связан с усилением тормозного влияния ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) в ЦНС. Производные бензодиазепина взаимодействуют со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами (см. рис. 19).

Бензодиазепины укорачивают период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений, увеличивают общую продолжительность сна.

Триазолам (*хальцион*) оказывает выраженное снотворное действие, ускоряет засыпание, увеличивает общую продолжительность сна. Лекарственная зависимость возникает реже.

Мидазолам (*дормикум*) – препарат короткого действия. Как снотворное средство назначают внутрь для облегчения засыпания. *Мидазолам* в основном используют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями (вводят внутрь и внутримышечно) и введения в наркоз (вводят внутривенно). При внутривенном введении *мидазолама* возможно угнетение дыхания вплоть до его остановки (особенно при быстром введении).

Противопоказаниями к применению бензодиазепинов и других снотворных средств являются: беременность, лактация, нарушения функции печени, почек, алкоголизм, угнетение ЦНС. Не следует назначать во время работы водителям, летчикам и лицам других профессий, требующих быстрой реакции.

Специфическим антагонистом бензодиазепинов является *флумазенил*. Он блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет полностью или уменьшает выраженность большинства центральных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков. Обычно *флумазенил* используют для устранения остаточных эффектов бензодиазепинов (например, при их применении в хирургической практике или при диагностических процедурах), а также при их передозировке или остром отравлении.

Вводят препарат обычно внутривенно. Действует он кратковременно – 30–60 мин, поэтому при необходимости его вводят повторно.

Производные циклопирролона. *Зопиклон* (*соннат*, *сонекс*), *золпидем* (*ивадал*) действуют на ГАМК-рецепторы в ЦНС. Они быстро вызывают сон, не меняя его структуру, практически не вызывают разбитости и сонливости утром, почти не обладают кумуляцией и лекарственной зависимостью. Применяют за 20–30 мин до сна.

Другого строения. *Доксиламин* (*донормил*, *сонмил*, *сон-бай*, *нормосон*) является блокатором H_1-гистаминовых рецепторов. Сокращает время засыпания. Обладает холинолитическим действием. Вызывает сухость во рту, запоры, нарушения мочеиспускания. Снотворным действием обладают и другие антигистаминные средства (см.: «Противоаллергические средства»).

Мелатонин (*мелаксен*, *меласон*) – синтетический аналог гормона эпифиза. Способствует нормализации ночного сна, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения. Не вызывает привыкания и зависимости. Обладает адаптогенным действием, нормализует биологические ритмы.

Ревалон – ЛС валерианы, содержащее 600 мг экстракта валерианы. Обладает угнетающим действием на ЦНС со снотворным эффектом.

Противосудорожные средства

К ***противосудорожным ЛС*** относятся противоэпилептические, противопаркинсонические, антиспастические средства. Эти ЛС способны предупредить или купировать судороги различной этиологии.

Наиболее распространенной судорожной патологией является эпилепсия. Судорожный синдром наблюдается и при болезни Паркинсона, а также при передозировке нейролептиков фенотиазинового ряда (лекарственный паркинсонизм). К противосудорожным можно отнести также ЛС, оказывающие антиспастическое действие и снимающие мышечные судороги путем подавления рефлексов спинного мозга.

Противоэпилептические средства

Эпилепсия – хроническое нервно-психическое заболевание ЦНС, проявляющееся периодически возникающими приступами судорог (припадками) различного характера.

Различают следующие типы эпилептических припадков:

• генерализованные припадки, протекающие с выключением у больного сознания. К ним относятся:

а) *большие судорожные припадки* (*grand mal*) с различными судорожными проявлениями (тонико-клоническими, тоническими, клоническими); после такого припадка больной обычно впадает в глубокий и продолжительный сон;

б) *малые припадки* (*petit mal*), или *абсансы*, проявляются периодическим нарушением сознания (несколько секунд) с последующим быстрым сокращением отдельных мышц (например, частое мигание);

• парциальные (локальные, очаговые) припадки:

а) у больного на фоне ясного сознания внезапно возникают различнве двигательные, зрительные, слуховые, обонятельные, вегетативные нарушения;

б) иногда припадки протекают с нарушением психических функций (с немотивированным беспокойством или агрессивностью), расстройств памяти и мышления, нарушений поведения и т.п. Больной может совершать действия, о которых по окончании приступа не помнит.

Если большие судорожные припадки следуют один за другим и больной долгое время не приходит в сознание, то это состояние называют *эпилептическим статусом*.

Причины развития эпилепсии разные и не всегда ясны: нарушение обмена веществ в мозге, опухоли мозга, травмы головы и др. В основе патогенеза лежит формирование в ЦНС эпилептического очага. Импульсы, исходящие от него, обусловливают клинические проявления эпилепсии. При эпилепсии в очаге *повышен уровень глутаматов* и *снижен уровень ГАМК.*

Противоэпилептические средства применяются для *предупреждения приступов эпилепсии.* Основное действие ЛС основано на подавлении возбудимости эпилептического очага.

В основе противоэпилептического действия веществ лежат реакции, происходящие на уровне нейрональных мембран. Одни противоэпилептические средства блокируют натриевые каналы (*дифенин, карбамазепин*), другие активируют ГАМК-систему (*фенобарбитал*, бензодиазепины, вальпроаты), третьи угнетают активность глутаматергической системы (*ламотриджин*). Результатом этих механизмов действия является усиление тормозного влияния и угнетение процесса возбуждения нейронов.

Лечение эпилепсии проводится длительно и регулярно на протяжении многих лет. ЛС и дозы подбираются индивидуально. Прекращение или замена одного ЛС другим должны производиться постепенно, так как в противном случае возможно резкое обострение заболевания. Часто используют комбинированную терапию.

Фенитоин (*дифенин*), *примидон* (*гексамидин*), *бензобарбитал* (*бензонал*) близки по строению к *фенобарбиталу*, но не обладают снотворным действием. Эффективны главным образом при больших припадках.

Карбамазепин (*мелепсин*, *карбалекс*), *окскарбазепин* (*оксетол*) – эффективные противосудорожные средства. Применяют при больших припадках, смешанных формах (при комбинации больших припадков с психомоторными проявлениями) 2–3 раза в сутки. *Карбамазепин* обладает анальгезирующим действием и назначается также при невралгии тройничного нерва.

Клоназепам (*антелепсин*) является производным *бензодиазепина*. Оказывает транквилизирующее, миорелаксирующее, противосудорожное действие.

Производные *вальпроевой кислоты* – вальпроаты (*депакин*, *дипромал*, *вальнат*, *орфирил*) – оказывают специфическое действие на метаболизм ГАМК, повышают ее содержание в ЦНС и понижают тем самым возбудимость эпилептического очага. Применяют при разных формах эпилепсии 1–2 раза в сутки.

Ламотриджин (*ламиктал*, *ламолеп*, *ламотрикс*, *ламотрин*) применяется при эпилептических припадках, не поддающихся лечению другими противосудорожными средствами.

Топирамат (*топамакс*, *эпирамат*), *габапентин* (*тебантин*, *габагамма*, *габавест*), *прегабалин* (*лирика*, *галаринс*) – ЛС смешанного действия. Применяют в составе комбинированной терапии различных форм эпилепсии.

Леветирацетам (*кеппра*, *летирам*, *пирроцет*) – ЛС со смешанным механизмом действия. Применяется для монотерапии и вспомогательной терапии различных форм эпилепсии.

При применении противоэпилептических ЛС (табл. 8) следует учитывать, что во всех случаях отмена или замена ЛС должны производиться постепенно (во избежание развития припадков вплоть до эпилептического статуса). Для купирования эпилептического статуса используют отдельные ЛС: *диазепам*, который вводят внутривенно, *натриевые соли дифенина* и *фенобарбитала* – парентерально, а также миорелаксанты, средства для ингаляционного и неингаляционного наркоза.

Таблица 8. **Применение противоэпилептических средств**

Типы судорог при эпилепсии	Лекарственные средства
Парциальные судороги, психомоторные припадки	*Карбамазепин, дифенин,* вальпроаты, *фенобарбитал, клоназепам*
Генерализованные судороги	
Большие судорожные припадки	*Карбамазепин, дифенин,* вальпроаты, *фенобарбитал, ламотриджин*
Эпилептический статус	*Диазепам, дифенин*
Малые приступы эпилепсии	*Клоназепам,* вальпроаты

Противопаркинсонические средства

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) и сходные с ней состояния, обозначаемые термином «паркинсонизм», проявляются нарушением двигательных функций. Характеризуются такими симптомами, как дрожание (тремор) конечностей, головы, повышение тонуса (ригидность) скелетных мышц и затруднение движений, семенящая походка, маскообразное лицо и др.

Патогенез заболевания заключается в повреждении подкоркового образования – черной субстанции, где снижается содержание *дофамина* и нарушается тормозная дофаминергическая передача импульсов. На этом фоне становятся преобладающими активирующие холинергические процессы в этих подкорковых структурах.

Лечение заболевания направлено либо на усиление дофаминергических процессов, либо на блокирование холинергической импульсации.

Активаторы дофаминергических процессов. *Леводопа* является предшественником *дофамина*. Проникает через гематоэнцефалический барьер и под действием декарбоксилазы превращается в *дофамин*, восполняя его недостаток в ЦНС. Однако значительная часть ЛС превращается в *дофамин* в периферических тканях (печень, почки, кишечник) (рис. 20). Это снижает специфическое действие ЛС и является причиной возникновения нежелательных реакций: нарушение аппетита, тошнота, рвота, аритмии, психические расстройства и др. Для предупреждения этих явлений *леводопу* комбинируют с ингибиторами периферической декарбоксилазы – *карбидопой* и

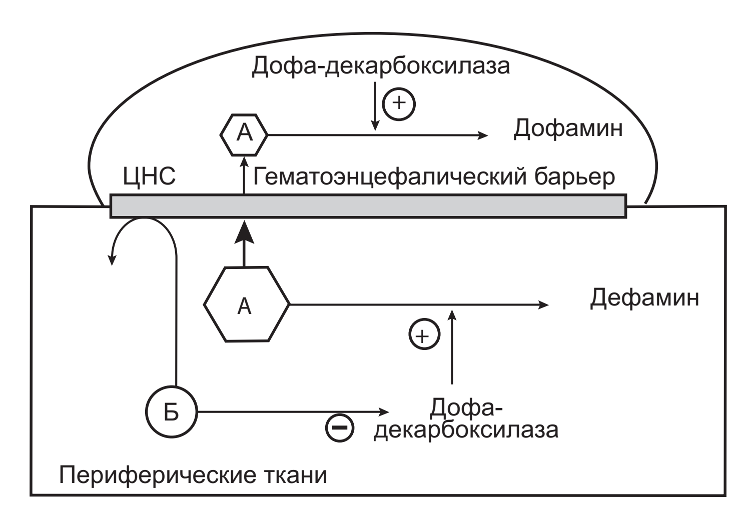


Рис. 20. Действие леводопы (*А*) и карбидопы (*Б*)

бенсеразидом. Комбинации «леводопа + карбидопа» выпускаются в виде таблеток *«Наком»*, *«Синемет»*, *«Синдопа»*, *«Мадоком»*, *«Сталево»*, а комбинация *«леводопа + бенсеразид»* – в виде таблеток *«Мадопар»* и др. Применяют по 1/2–1 таблетки 2–3 раза в день.

Селегилин (*юмекс*) ингибирует МАО, инактивирующую *дофамин*, и способствует повышению уровня *дофамина* в головном мозге за счет уменьшения его биотрансформации.

Бромокриптин (*парлодел*), *прамипексол* (*мирапекс*) – дофаминомиметики. Стимулируя центральные дофаминовые рецепторы, уменьшают симптомы паркинсонизма.

Амантадин (*мидантан*, *ПК-мерц*) ускоряет высвобождение *дофамина* из нейрональных депо и тормозит его обратный захват (рис. 21).

Лекарственные средства этой группы противопоказаны при выраженном атеросклерозе, гипертонической болезни, острых и хронических заболеваниях печени и почек, при психозах и психоневрозах, беременности.

Блокаторы холинергических процессов. *Тригексифенидил* (*циклодол*) оказывает центральное и периферическое холиноблокирующее действие, относится к М-, Н-холиноблокаторам. Центральное действие способствует устранению двигательных

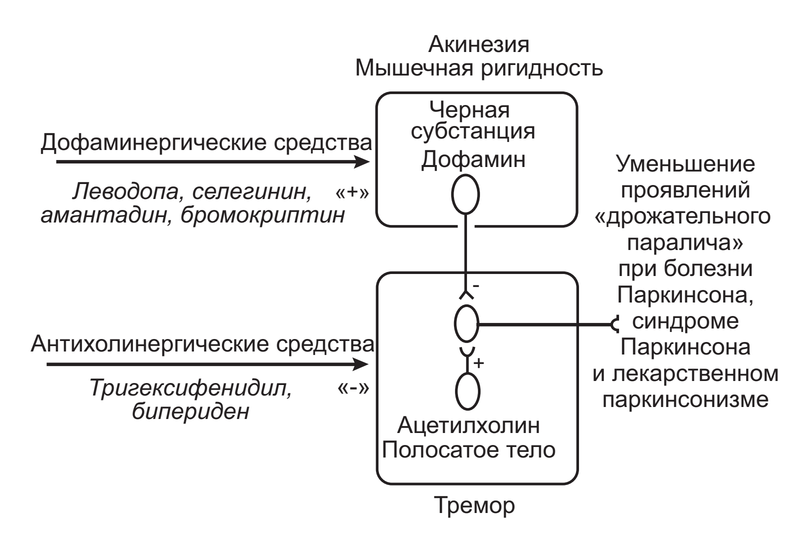


Рис. 21. Механизм действия противопаркинсонических средств

нарушений, связанных с изменениями в экстрапирамидной системе.

Нежелательные реакции: сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, возбуждение ЦНС.

Антиспастические средства

Антиспастические средства являются центральными миорелаксантами. Оказывают сложное действие на ЦНС: блокируют спинномозговые рефлексы, оказывают угнетающее влияние на ретикулярную формацию мозга и уменьшают мышечное напряжение и спастичность.

Толперизон (*мидокалм*), *баклофен*, *тизанидин* (*сирдалуд*, *тизалуд*) применяют при болезненных мышечных спазмах, связанных с поражениями позвоночника, а также при спастичности и болях, обусловленных рассеянным склерозом, инсультом, черепно-мозговыми травмами, и судорогах центрального происхождения.

Тиоколхикозид (*реблакс, кеплерон*) – полусинтетический миорелаксант, полученный на основе натурального гликозида колхикозида. Применяется при спазмах местного характера и центрального происхождения (табл. 9).

Таблица 9. **Формы выпуска и способы применения снотворных, противосудорожных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Доксиламин (*Doxylaminum*)	Таблетки 0,015	По 1 таблетке за 15–20 минут до сна
Триазолам (*Triazolam*)	Таблетки 0,000125; 0,00025	По 1 таблетке перед сном
Зопиклон (*Zopiclonum*)	Таблетки 0,0075	По 1 таблетке перед сном
Фенитоин (*Phenitoium*)	Таблетки 0,117	По 1–3 таблетки 1–3 раза в сутки
Карбамазепин (*Carbamazepinum*)	Таблетки 0,1; 0,2; 0,4	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки (во время или после еды)
Клоназепам (*Clonazepamum*)	Таблетки 0,001; 0,0025	По 1–2 таблетки 3 раза в сутки
Магния вальпроат (*Magnesii valproas*)	Таблетки 0,2	По 1–2 таблетки 1–3 раза в сутки
Тригексифенидил (*Trihexyphenidylum*)	Таблетки 0,002; 0,005	По 1–3 таблетки 3 раза в сутки
«Наком» (*«Nacomum»*). *«Синемет»* (*«Sinemetum»*). *«Синдопа»* (*«Syndopa»*)	Официнальные таблетки	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Амантадин (*Amantadinum*)	Таблетки 0,1	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Толперизон (*Tolperisonum*)	Драже 0,05; 0,15 Ампулы 10% раствор – 1 мл	По 1 драже 2–3 раза в сутки По 1 мл в мышцу (в вену) 1–2 раза в сутки
Габапентин (*Gabapentinum*)	Таблетки 0,3	По 1–3 таблетки до 3 раз в день

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте общую характеристику снотворных средств; их классификацию. Расскажите об особенностях действия барбитуратов и производных *бензодиазепина*.

2. Каковы симптомы острого отравления снотворными средствами и какова помощь при отравлении?

3. Охарактеризуйте противоэпилептические средства, особенности их назначения и применения.

4. Охарактеризуйте основные противопаркинсонические средства. Дайте их классификацию. Опишите их фармакодинамику и применение.

5. С какой целью *леводопу* необходимо комбинировать с *карбидопой*?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Что характерно для последействия при применении снотворных средств?

а) вялость;
б) сонливость;
в) возбуждение.

2. Какие явления могут развиваться при длительном применении барбитуратов?

а) привыкание;
б) лекарственная зависимость;
в) экстрапирамидные расстройства.

3. Укажите противоэпилептические средства.

а) *циклодол*;
б) *габапентин*;
в) *дифенин*;
г) *карбамазепин*;
д) *леводопа*;
е) *мидантан*.

4. Укажите средства для купирования эпилептического статуса.

а) *дифенин*;
б) *карбамазепин*;
в) *диазепам*;
г) *тиопентал-натрий*.

5. С чем связывают противопаркинсонический эффект *леводопы* при паркинсонизме?

а) со стимуляцией холинергических процессов в ЦНС;
б) с угнетением холинергических процессов в ЦНС;
в) со стимуляцией дофаминергических процессов в ЦНС.

6. Укажите противопаркинсонические средства.

а) *дифенин*;
б) *мидантан*;
в) *наком*;
г) *карбамазепин*;
д) *циклодол*.

Анальгетики

Анальгетиками (от греч. *an* – отрицание, *algesis* – ощущение боли) называют лекарственные вещества, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют чувство боли. Боль является симптомом многих заболеваний и различных повреждений.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название *ноцицепторы* (от лат. *noceo* – повреждаю). Раздражителями могут быть механические и химические воздействия. Такие эндогенные вещества, как гистамин, серотонин, брадикинин и др., способны вызывать болевые ощущения, воздействуя на ноцицепторы. В настоящее время известно несколько типов и подтипов этих рецепторов.

В организме существуют также антиноцицептивная (противоболевая) система. Основными ее элементами являются *опиоидные пептиды* (энкефалины, эндорфины). Они взаимодействуют со специфическими *опиоидными* (*опиатными*) *рецепторами*, принимающими участие в проведении и восприятии боли. Опиоидные пептиды, высвобождающиеся как в головном, так и в спинном мозге, вызывают анальгезию (обезболивание). Усиленный выброс эндогенных противоболевых пептидов отмечается при возникновении сильных болевых ощущений.

Анальгетики в отличие от средств для наркоза избирательно подавляют только болевую чувствительность и не нарушают сознания.

Различают опиоидные (наркотические) и неопиоидные (ненаркотические) анальгетики.

Наркотические (опиоидные) анальгетики. В эту группу входят вещества центрального действия, способные избирательно подавлять чувство боли за счет влияния на ЦНС. Другие виды чувствительности страдают мало.

Главным в механизме анальгетического действия этих ЛС является их взаимодействие с опиатными рецепторами ЦНС, а также периферических тканей, что приводит к активизации эндогенной антиноцицептивной системы и нарушению межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях ЦНС. Опиоидные (наркотические) анальгетики воспроизводят эффект эндогенных опиоидных пептидов, активируя опиоидные рецепторы. При этом устраняют боль любого происхождения и изменяют ее эмоциональную окраску, подавляют чувство страха и ожидание боли.

Их действие сопровождается развитием эйфории (от греч. *eu* – хорошо, *phero* – переношу), седативного и снотворного эффектов, угнетением дыхательного центра. К опиоидным анальгетикам развивается психическая и физическая лекарственная зависимость, резкая отмена их вызывает абстинентный синдром.

Показаниями к применению опиоидных анальгетиков являются:

- тяжелые травмы и ожоги;
- послеоперационные боли;
- инфаркт миокарда;
- приступы почечной и печеночной колики, острый панкреатит;
- злокачественные неоперабельные опухоли;
- острый отек легких.

По характеру действия на опиатные рецепторы все опиоидергические средства делятся на следующие группы:

а) агонисты, активирующие все типы опиоидных рецепторов (*морфин, омнопон, промедол, фентанил, трамадол*);

б) агонисты-антагонисты, активирующие одни типы опиатных рецепторов и блокирующие другие (*буторфанол, бупренорфин*);

в) антагонисты, блокирующие все типы опиоидных рецепторов (*налоксон, налтрексон*).

Растительные наркотические анальгетики. Наибольшее распространение в медицинской практике получил алкалоид *морфин*. Его выделяют из опия (высушенного млечного сока мака снотворного). Выпускается в виде солей гидрохлорида и сульфата.

Морфин оказывает множество центральных эффектов. Он проявляет успокаивающее и снотворное действие, в терапевтических дозах вызывает сонливость. При введении *морфина* наблюдается сужение зрачков (миоз), что связано с возбуждением центра глазодвигательного нерва. Основным для него является болеутоляющий эффект.

Морфин сильно угнетает кашлевой центр и обладает выраженной противокашлевой активностью. При введении *морфина* всегда имеет место угнетение дыхания в той или иной степени. Оно проявляется в уменьшении частоты и глубины дыхания. Нередко (при передозировке) отмечается неправильный дыхательный ритм.

Морфин угнетает рвотный центр, однако в ряде случаев вызывает тошноту и рвоту, стимулируя триггерную хеморецеп-

торную зону. Возбуждая центр блуждающих нервов, вызывает брадикардию.

Морфин оказывает также выраженное влияние на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы, повышая их тонус. Поэтому возможны запоры, спазм желчных протоков, затруднение мочеиспускания, бронхоспазм. Поэтому при использовании *морфина* для купирования болей его следует комбинировать с миотропными спазмолитиками или М-холиноблокаторами (*атропин* и др.).

Стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток, что приводит к расширению сосудов, снижению давления в малом круге кровообращения, поэтому применяется при отеке легких.

Из ЖКТ *морфин* всасывается недостаточно хорошо, значительная его часть инактивируется в печени. Длительность анальгезирующего действия *морфина* – 4–6 ч. Вводят его парентерально (подкожно).

Морфин выпускается также в виде таблеток *морфгезик*.

Гидроморфон (*журниста*) – полусинтетическое производное *морфина*, в 5 раз активнее. Выпускается в таблетках пролонгированного действия (до 24 ч).

Метилморфин (*кодеин*) обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. По анальгетическому эффекту примерно в 10 раз слабее *морфина*. По сравнению с *морфином кодеин* в большей степени угнетает кашлевой центр, поэтому его применяют чаще как противокашлевое средство (см. «Противокашлевые средства»).

Синтетические наркотические анальгетики. *Тримеперидин* (*промедол*) – один из распространенных ЛС, является производным *пиперидина*. По обезболивающему действию уступает *морфину* в 2–4 раза. Длительность анальгетического эффекта – 3–4 ч. Несколько меньше угнетает дыхательный центр, оказывает слабое спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, расслабляет шейку матки, но повышает тонус и усиливает сократительную активность миометрия.

Фентанил по химическому строению сходен с *промедолом*. Обладает очень сильным (в 100–400 раз активнее *морфина*), но кратковременным (20–30 мин) болеутоляющим эффектом. Применяют для нейролептоанальгезии в сочетании с *дроперидолом*. Нейролептоанальгезия – общее обезболивание без выключения сознания. Используется для купирования острых болей при инфаркте миокарда и легких, почечных и печеночных коликах,

хирургических вмешательствах с нахождением в стационаре, боли у онкологических больных.

Выпускаются также инъекции *суфентанила* (*фастфен*) с длительностью действия до 4–6 ч.

Фентанил входит в состав трансдермальных терапевтических систем (ТТС) *матрифен*, *долфорин*, *дюрогезик* с длительностью действия до 72 ч.

Трамадол (*трамал*), *буторфанол* являются синтетическими анальгетиками смешанного типа действия (опиоидного + неопиоидного), неселективными агонистами опиатных рецепторов. Применяются при болевом синдроме сильной и средней интенсивности различной этиологии. В терапевтических дозах меньше угнетают дыхание и вызывают лекарственную зависимость.

Налоксон – специфический *антагонист опиоидных рецепторов*, блокирует все типы этих рецепторов. Он устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов наркотических анальгетиков. Длительность действия – 2–4 ч. Применяется при отравлениях наркотическими анальгетиками.

Налтрексон (*вивитрол*) в 2 раза активнее налоксона, действует более продолжительно – 24–48 ч. Используется в лечении опиоидных наркоманий.

Противопоказаны опиоидные анальгетики при угнетении дыхания, острых заболеваниях брюшной полости, черепно-мозговых травмах, детям до 2 лет, при повышенной чувствительности к лекарственным средствам.

Острое отравление опиоидными анальгетиками. Основными признаками интоксикации являются: спутанное сознание, поверхностное неправильное дыхание (по типу Чейна – Стокса), резко суженные зрачки, синюшность слизистых оболочек, гипотензия, потеря сознания. Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра. Помощь заключается в повторных промываниях желудка *0,02% раствором калия перманганата*, согревании тела пострадавшего, использовании адсорбирующих средств и солевых слабительных. В качестве антагониста используют *налоксон*, который устраняет все возникающие симптомы. Вводят аналептики, проводят искусственное дыхание.

Хроническое отравление опиоидными анальгетиками (наркомания) связано с лекарственной зависимостью, которая возникает в связи со способностью наркотических анальгетиков

вызывать эйфорию. При длительном применении этих ЛС развивается привыкание, поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы более высокие дозы этих веществ. Резкое прекращение введения ЛС вызывает лекарственную зависимость, приводит к явлению абстиненции (лишения).

Лечение наркомании проводится в условиях стационара по специальным методикам (табл. 10).

Таблица 10. **Формы выпуска и способы применения анальгетических ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Морфина гидрохлорид (*Morphini hydrochloridum*)	Ампулы 1% раствор – 1 мл	Под кожу по 1 мл
Тримеперидин (*Trimeperidinum*)	Ампулы 1%; 2% раствор – 1 мл	Под кожу (в вену) по 1–2 мл
Фентанил (*Phentanylum*)	Ампулы 0,005% раствор – 2,5 мл; 10 мл	В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Матрифен (*Matriphenum*)	ТТС (пластырь)	По 1 пластырю на кожу 1 раз в 3 дня
Трамадол (*Tramadolum*)	Капсулы (таблетки) 0,05 Суппозитории 0,1 Ампулы 5% раствор – 1 мл; 2 мл	По 1 капсуле (таблетке) при болях 3–4 раза в сутки По одной свече в прямую кишку 1–4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл 2–3 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните фармакодинамику наркотических анальгетиков.
2. Объясните действие *морфина* на ЦНС, дыхание, ЖКТ.
3. Дайте сравнительную характеристику опиоидных анальгетиков, осветите особенности их действия.
4. Перечислите показания к применению анальгетиков, нежелательные реакции.
5. Назовите меры помощи при отравлении опиоидными анальгетиками.
6. В чем заключается особенность действия *трамадола*?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите характерные черты наркотических анальгетиков.

а) устраняют боли, обусловленные воспалительным процессом;
б) устраняют боли любого происхождения;
в) способны вызывать эйфорию;
г) увеличивают объем легочной вентиляции;
д) оказывают противовоспалительное действие;
е) вызывают лекарственную зависимость.

2. Какова продолжительность анальгетического действия морфина?

а) 20—30 мин;
б) 4—5 ч;
в) 8—10 ч.

3. Какие признаки характерны для острого отравления морфином?

а) коматозное состояние;
б) угнетение дыхания;
в) сужение зрачков;
г) потоотделение.

4. Укажите основные показания к применению опиоидных анальгетиков.

а) травматические боли;
б) головная боль;
в) боль при инфаркте миокарда;
г) мышечные и суставные боли;
д) послеоперационные боли.

5. Болеутоляющее действие наркотических анальгетиков обусловлено:

а) возбуждением опиоидных рецепторов;
б) угнетением опиоидных рецепторов.

Психотропные средства

Психотропными называют вещества, которые оказывают действие на ЦНС, и прежде всего на психическую деятельность человека. У здоровых людей процессы возбуждения и торможе-

ния в головном мозге находятся в равновесии. Эмоции, нервные перегрузки, стрессы и могут привести к возникновению неврозов, проявляющихся в тревожности, истерических состояниях, нарушении поведения и др. Психические заболевания (шизофрения, мании и др.) характеризуются более серьезными нарушениями психики – бред, галлюцинации, нарушение памяти, мышления, изменение личности. Психические заболевания могут протекать как с резким преобладанием процессов возбуждения (двигательное возбуждение, бред, галлюцинации), так и чрезмерным угнетением этих процессов (подавленность, тоскливое настроение, нарушение мышления).

Психотропные средства с угнетающим действием на ЦНС

Нейролептики

Нейролептики (от греч. *neuron* – нерв, *leptos* – нежный, тонкий) – это ЛС разного химического строения, характерной особенностью которых является антипсихотическое действие. Оно проявляется в устранении бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения, эмоциональной напряженности, двигательного беспокойства, которые являются основными симптомами шизофрении, психозов. Одновременно нейролептики способны устранять чувство страха, тревоги (транквилизирующее действие); повышенную возбудимость, раздражительность (седативное действие).

Существуют различные теории возникновения психозов и сопутствующих им заболеваний. Наиболее обоснованной является так называемая биохимическая теория, предполагающая развитие гиперактивности дофаминергических структур головного мозга, а также роль центральной серотонинергической системы.

Нейролептики являются антагонистами дофаминовых рецепторов и блокируют их в головном мозге (мезолимбической системе) с усилением синтеза и метаболизма дофамина, с чем и связан антипсихотический эффект. Особенностью является сочетание антипсихотического действия со способностью влиять на эмоциональную сферу, причем угнетаются положительные и отрицательные эмоции.

Некоторые нейролептики блокируют серотониновые 5-HT_2-рецепторы, с чем связывают способность уменьшать

выраженность негативной симптоматики и когнитивных нарушений у больных шизофренией. Седативное действие связывают с блокадой центральных гистаминовых Н-рецепторов и α-адренорецепторов.

Этим ЛС в различной степени присущи и другие фармакологические эффекты: противорвотный (за счет блокады дофаминорецепторов триггерной зоны рвотного центра), гипотермический (за счет блокады дофаминовых рецепторов в гипоталамусе), гипотензивный (за счет блокады α-адренорецепторов), антигистаминный (за счет блокады H_1-гистаминовых рецепторов), потенцирование действия снотворных, анальгетических средств, средств для наркоза и других ЛС, угнетающих ЦНС.

Показания к применению нейролептиков достаточно широки. Кроме шизофрении и психозов они используются при упорной рвоте, икоте, гипертонических кризах, для нейролептанальгезии, премедикации перед операцией, упорной бессоннице, агрессивном поведении, тиках и др. Детям – при тяжелых поведенческих расстройствах с ажитацией и возбудимостью.

Нейролептики, блокируя дофаминовые рецепторы, способствуют появлению экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, дискинезии), могут нарушать функцию печени, вызывать изменение картины крови, сухость во рту, депрессии, запор, заторможенность со стороны ЦНС, гипотензию, коллапс, гинекомастию и аменорею, ухудшение остроты зрения, тахикардию.

Противопоказаны ЛС этой группы при поражении печени, почек, органов кроветворения, органических заболеваниях сердца, ЦНС, гипотензии.

Среди антипсихотических средств выделяют две группы: так называемые типичные и атипичные нейролептики. Различаются они в основном по способности вызывать экстрапирамидные нарушения. Способность вызывать экстрапирамидные нарушения в наибольшей степени выражена у типичных нейролептиков, которые в основном являются блокаторами дофаминовых рецепторов.

Производные фенотиазина. *Хлорпромазин* (*аминазин*) – первый представитель фенотиазинов, внедренный в клиническую практику. Оказывает сильный седативный эффект, а также и все другие эффекты, характерные для нейролептиков. Обладает сильным противорвотным действием. Инъекции его болезненны из-за раздражающего действия. Применяется 3–4 раза в сутки.

Трифлуоперазин (*трифтазин*, *тразин*), *Перициазин* (*неулептил*) характеризуются более сильным антипсихотическим и менее выраженным седативным действием. Переносятся несколько лучше, чем *аминазин*. Частота и длительность лечения устанавливаются индивидуально.

Производные бутирофенона. *Галоперидол* (*сенорм*) является эффективным нейролептиком. Оказывает седативное действие, потенцирует действие снотворных, анальгетиков, наркотиков.

Дроперидол имеет быстрое, сильное, но непродолжительное действие. Основное применение – в анестезиологической практике для нейролептоанальгезии в сочетании с анальгетиком *фентанилом*.

Производные тиоксантена. *Хлорпротиксен* (*труксал*), *флупентиксол* (*флюанксол*), *зуклопентиксол* (*клопиксол*) обладают нейролептическим, седативным, антидепрессивным эффектами. Выражено противорвотное действие.

Производные бензизоксазола. *Рисперидон* (*рисполепт*, *рилепт*) действует на дофаминовые и серотониновые рецепторы. Доза препарата повышается постепенно.

Атипичные нейролептики. *Сульпирид* (*бетамакс*), *оланзапин* (*зипрекса*), *кветиапин* (*кетилепт*, *кутипин*, *кьюпинекс*) и др. редко вызывают экстрапирамидные нарушения, больше влияют на серотониновые 5-HT_2-рецепторы.

Нормотимические средства (соли лития)

Нормотимические средства (соли лития) обладают способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психических больных. Мания (от греч. *mania* – безумие) – болезненно повышенное возбужденное состояние, одна из фаз маниакально-депрессивного психоза.

Используются для лечения и профилактики маний *лития карбонат* (*микалит*, *литоцелл*, *седалит*) и *лития оксибутират*. Механизм их психотропного действия связан с влиянием на транспорт ионов натрия в нервных и мышечных клетках, что обеспечивает стабилизацию их мембраны (Li^+ замещает Na^+). Под влиянием лития снижается содержание в мозге норадреналина, серотонина, повышается чувствительность нейронов некоторых отделов мозга к дофамину. Эффект развивается не сразу, поэтому для обеспечения постоянной концентрации лития необходимо принимать ЛС длительно – несколько

месяцев. Доза подбирается индивидуально, назначается в 2–4 приема.

При их применении возможны диспептические расстройства, нарушение равновесия, тремор, жажда, зобогенный эффект, почечная недостаточность. Противопоказаны при нарушении выделительной функции почек, щитовидной железы, декомпенсации сердечной деятельности, беременности.

Транквилизаторы (анксиолитики)

Название ***транквилизаторы*** происходит от лат. *tranquillo* – делать спокойным, безмятежным. Основным для этих ЛС является транквилизирующий эффект, который проявляется в уменьшении внутреннего напряжения, страха, тревоги, беспокойства. Они подавляют только отрицательные эмоции, при этом положительные даже активизируются. Для транквилизаторов характерны также седативно-снотворный, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты. Они возбуждают специфические «бензодиазепиновые» рецепторы в коре, лимбической системе и других отделах мозга, чем обеспечивается стимуляция ГАМК-ергических процессов и эффектов торможения. В отличие от нейролептиков большинство транквилизаторов не оказывают выраженного антипсихотического эффекта и не вызывают экстрапирамидных нарушений.

Транквилизаторы применяют при неврозах и невротических состояниях, панических расстройствах, бессоннице, беспокойстве, эпилептическом статусе, для премедикации перед операцией, гипертонусе скелетных мышц, стрессовых ситуациях и др.

При применении транквилизаторов могут наблюдаться нежелательные реакции: сонливость, вялость, нарушение движения и реакции, тошнота, нарушение менструального цикла, аллергические реакции в виде сыпи на коже, мышечная гипотония, нарушение половой функции. При длительном применении возникают привыкание, лекарственная зависимость (психическая и физическая). Отменять их необходимо постепенно во избежание «абстинентного синдрома». Часто тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев после отмены бензодиазепинов.

Транквилизаторы нельзя назначать амбулаторно лицам, профессия которых требует особого внимания и быстрой реакции (водителям, летчикам и др.). Во время приема этих ЛС необходимо воздерживаться от употребления спиртных напитков, так как они усиливают их действие.

При передозировке транквилизаторов развивается резкая заторможенность, а затем глубокий длительный сон, ригидность или отдельные подергивания конечностей.

Классические, или ***«большие»***, ***транквилизаторы*** обладают всеми перечисленными эффектами. Относятся к психотропным веществам.

Диазепам (*реланиум*, *седуксен*) обладает всеми вышеперечисленными эффектами транквилизаторов. Ослабленным и пожилым людям ЛС назначают в уменьшенных дозах. Разовая доза, частота и длительность применения устанавливаются индивидуально.

Феназепам (*арпазепам*) является высокоактивным транквилизатором. По силе анксиолитического действия превосходит другие транквилизаторы.

Хлордиазепоксид (*элениум*) — первый транквилизатор из группы бензодиазепинов. Фармакологические эффекты и показания к применению характерны для этой группы.

Оксазепам (*нозепам*, *тазепам*) по строению и фармакологическим эффектам сходен с *хлордиазепоксидом* и *диазепамом*, однако оказывает менее резкое действие, менее токсичен.

Алпразолам (*алзолам*) обладает всеми свойствами транквилизаторов, а также отмечена антидепрессивная активность ЛС.

Среди транквилизаторов имеются вещества, не обладающие снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами, не притупляющие внимания и не нарушающие работоспособности. Эти ЛС получили название **дневные**, или **«малые»**, **транквилизаторы** (*анксиолитики* — от лат. *anxius* — тревожный, охваченный страхом, греч. *lysis* — растворение). Их называют также психоседативными средствами. При приеме малых доз этих ЛС анксиолитическое действие сопровождается некоторой активацией поведения. Это результат «растормаживания» мозга в стрессовых ситуациях.

К ним относятся *тофизопам* (*грандаксин*), *мебикар* (*адаптол*, *даптен*), *афобазол*, *буспирон* (*спитомин*). Назначают больным с неврозами и неврозоподобными состояниями. Применение ЛС способствует уменьшению беспокойства, раздражительности,

улучшению сна при бессоннице невротического происхождения. Назначают 2–3 раза в сутки.

Седативные средства

Седативные, или ***успокаивающие***, ***средства*** (от лат. *sedatio* – успокоение) – вещества, устраняющие повышенную возбудимость, раздражительность. Они усиливают процессы торможения в коре головного мозга. В отличие от транквилизаторов они не устраняют чувство страха, тревоги, не обладает миорелаксирующим действием, не вызывают лекарственной зависимости. Снотворного действия они не оказывают, но облегчают наступление естественного сна, нормализуют и углубляют его и способны потенцировать действие типичных снотворных средств.

Седативные средства широко применяются для лечения легкой степени неврозов, неврастений, повышенной раздражительности, бессоннице и др.

Седативные средства делятся на синтетические и растительные.

Представителями синтетических седативных средств являются бромиды – *натрия бромид* и *калия бромид*. Они могут восстанавливать равновесие между процессами торможения и возбуждения, особенно при повышенной возбудимости ЦНС.

Из пищеварительного тракта соли брома всасываются хорошо. Выделяются в основном почками, а также потовыми и молочными железами. При длительном применении способны кумулировать и вызывать явление хронического отравления – «бромизма»: ослабление памяти, апатию, общую заторможенность, воспаление слизистых оболочек (кашель, насморк, конъюнктивит), кожную сыпь. В этих случаях ЛС брома немедленно отменяют и назначают обильное питье, солевую диету (большие количества натрия хлорида), диуретики. Для профилактики рекомендуется ежедневно принимать душ. *Калия бромид* входит в состав комбинированного ЛС *«Адонис-бром»*.

Магний необходим для нормального проведения нервных импульсов, полноценного сна, поддержания стабильного эмоционального состояния. Витамин B_6 и магний дополняют фармакологическое действие друг друга, витамин B_6 повышает концентрацию магния в плазме крови. Препараты *Магнелек*, *МагнеВ*$_6$, *Магнефар* B_6 и другие применяются при нервозности, раздражительности, слабой тревоге, небольших нарушениях сна.

Широко используют в качестве седативных средств ЛС лекарственных растений и комбинированные ЛС. Они хорошо

переносятся, редко вызывают серьезные нежелательные реакции, что позволяет использовать их в повседневной амбулаторной практике.

Настойку, *таблетки* и *экстракт валерианы*, *настойку пустырника*, *настойку пиона*, *экстракт пассифлоры* (*палора*) назначают при нервном возбуждении, сердечных неврозах часто с другими успокаивающими и сердечно-сосудистыми средствами.

«Корвалол», *«Валокордин»*, *«Валосердин»*, *«Корвалдин»*, *«Валоседан»*, *«Кардолол»*, *«Корвалтаб»* – комплексные ЛС, содержащие фенобарбитал, а *«Ново-пассит»*, *«Траво-пассит»*, *«Персен»*, *«Трикардин»*, *«Рамевал»*, *«Седасен»*, *«Рациум»*, *«Релакседин»*, *«Седавит»* – комбинированные ЛС растительного происхождения, обладающие седативным, спазмолитическим эффектами (табл. 11). Применяются по 1 таблетке или 5 мл сиропа 3 раза в день.

Таблица 11. **Формы выпуска и способы применения психотропных ЛС, угнетающих ЦНС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Хлорпромазин (*Chlorpomazinum*)	Драже 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 1 мл; 2 мл; 10 мл	По 1–2 драже 1–3 раза в сутки после еды В мышцу по 1–5 мл на *растворе новокаина*
Перфеназин (*Perphenazinum*)	Таблетки (драже) 0,004; 0,006; 0,008 Ампулы 0,5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке (драже) 3–4 раза в сутки В мышцу по 1–2 мл
Сульпирид (*Sulpiridum*)	Таблетки (капсулы) 0,05; 0,1; 0,2 Ампулы 0,2%; 0,5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке (капсуле) 2–3 раза в сутки В мышцу по 1 мл
Галоперидол (*Haloperidolum*)	Таблетки 0,0015; 0,005; 0,01; 0,02 Ампулы 5% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2–5 раз в сутки до еды В мышцу по 2 мл
Дроперидол (*Droperidolum*)	Ампулы 0,25% раствор – 2 мл; 5 мл; 10 мл	В мышцу (в вену) медленно 1–2 мл
Диазепам (*Diazepamum*)	Таблетки (драже) 0,005; 0,01 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 1–3 таблетки (драже) 1–3 раза в сутки В мышцу 2–4 мл. В вену медленно на *растворе глюкозы*

1	2	3
Хлордиазепоксид (*Chlordiazepoxidum*)	Таблетки (драже) 0,005; 0,01; 0,025	По 1 таблетке (драже) 1—5 раз в сутки
Феназепам (*Phenazepamum*)	Таблетки 0,0005; 0,001; 0,0025	По 1/2 —1 таблетке 2—3 раза в сутки
Оксазепам (*Oxazepamum*)	Таблетки 0,01; 0,015; 0,03	По 1/2—1 таблетке 2—3 раза в сутки
Мебикар (*Mebicarum*)	Таблетки 0,3; 0,5	По 1—2 таблетки 2—3 раза в сутки (после еды)
Тофизопам (*Tofizopamum*)	Таблетки 0,05	По 1—2 таблетки 1—3 раза в сутки
Медазепам (*Medazepamum*)	Таблетки (капсулы) 0,005; 0,01	По 1—2 таблетки (капсулы) 1—3 раза в сутки
Н-ка валерианы (*T-ra Valerianae*)	Флаконы 15 мл; 30 мл	По 20—30 капель 3—4 раза в сутки
«Корвалол» (*«Corvalolum»*)	Флаконы 15 мл; 20 мл; 25 мл	По 15—20 капель 2—3 раза в сутки
«Ново-пассит» (*«Novo-passitum»*)	Флаконы 100 мл Официнальные таблетки	По 1 чайной ложке 3 раза в сутки По 1 таблетке 3 раза в сутки
Лития карбонат (*Lithii carbonas*)	Таблетки 0,25; 0,3; 0,4; 0,5	По 1—2 таблетки 2—3 раза в сутки (после еды)
Лития оксибутират (*Lithii oxybutyras*)	Таблетки 0,5 Ампулы 20% раствор – 2 мл	По 1—2 таблетки 2—3 раза в сутки (после еды) В мышцу по 2—4 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию психотропных средств на ЛС угнетающего и возбуждающего типа действия.
2. Охарактеризуйте нейролептики, их фармакодинамику, разнообразие эффектов. Перечислите показания к применению, основные нежелательные реакции. Дайте классификацию ЛС нейролептиков.
3. Охарактеризуйте транквилизаторы, укажите их отличие от нейролептиков, опишите фармакодинамику.
4. В каких случаях применяют транквилизаторы?

5. Охарактеризуйте подразделение транквилизаторов на «классические» и «дневные», укажите их различия, особенности назначения, нежелательные реакции.

6. Опишите особенности действия и применения *солей лития* (нормотимических средств).

7. Дайте общую характеристику седативных средств, особенностям их действия, применению.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите эффекты, характерные для аминазина.

а) транквилизирующий;
б) противорвотный;
в) гипотензивный;
г) потенцирование действия анальгетиков.

2. Какие ЛС относятся к нейролептикам?

а) *диазепам*;
б) *галоперидол*;
в) *трифтазин*;
г) *элениум*;
д) *мебикар*.

3. Какое действие характерно для транквилизаторов?

а) успокаивающее;
б) возбуждающее;
в) антипсихотическое;
г) повышающее тонус скелетных мышц;
д) расслабляющее скелетные мышцы.

4. Выберите «дневные» транквилизаторы.

а) *реланиум*;
б) *грандаксин*;
в) *транксен*;
г) *мебикар*;
д) *оксазепам*.

5. Выберите показания к применению седативных средств.

а) психозы;
б) неврозы;
в) эмоциональное напряжение;
г) неврастения.

6. Укажите основные нежелательные реакции транквилизаторов.

а) бессонница;
б) сонливость;
в) лекарственная зависимость;
г) нарушение функции почек и печени.

Психотропные средства с возбуждающим действием на ЦНС

Антидепрессанты (***тимолептики***) (от греч. *thymos* – душа) – вещества, применяемые для лечения депрессий. Они способны «исправлять» патологические изменения настроения, возвращать интерес к жизни.

Колебания настроения бывают в жизни каждого человека, но с исчезновением причины или вследствие самоконтроля они сглаживаются. Если же внешние причины слишком значительны и действуют длительно, то подавленность настроения становится прочной и переходит в депрессию. Это большая группа *экзогенных депрессий*, в основе которых могут лежать психические травмы, тяжелые соматические заболевания, глубокое умственное и психическое утомление и т.д. Другую группу составляют *эндогенные депрессии*: депрессивные компоненты психических болезней (шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и др.), посттравматические, старческие и т.п.

Различают также *ажитированные депрессии* – с преобладанием тревожного возбуждения, *ипохондрические* – с преобладанием глубокой угнетенности, подавленности, апатии, тоски, неуверенности и безнадежности.

Развитие депрессии связано со снижением активности норадреналина и серотонина в головном мозге (рис. 22).

Лекарственные средства с антидепрессивным действием отличаются друг от друга химическим строением, механизмом действия и нежелательными реакциями. Наиболее общим свойством антидепрессантов является вмешательство в обмен и функцию основных медиаторов мозга, «причастных» к формированию настроения, – серотонина и норадреналина.

Большинство антидепрессантов ***угнетают обратный захват норадреналина и/или серотонина пресинаптическими нервными окончаниями***. Таким действием обладают трициклические антидепрессанты, имеющие в своей основе циклическую структуру. Их основной эффект – тимолептический – улучшение настроения.



Рис. 22. Схема строения серотонинового синапса

Амитриптилин оказывает сильное тимолептическое действие, сочетающееся с выраженным седативным эффектом. Обладает значительной холинолитической активностью. Применяют главным образом при ажитированных депрессиях до 3 раз в день. Лечебный эффект его проявляется через 10–14 дней от начала приема. Доза постепенно наращивается.

Нежелательные реакции *амитриптилина* и других трициклических антидепрессантов связаны с их холинолитическим и α-адреноблокирующим действием: сухость во рту, нарушение зрения, запор, задержка мочеиспускания, тахикардия, снижение АД. Противопоказаны ЛС при глаукоме, острых заболеваниях почек, печени, органов кроветворения, нарушениях проводимости сердца и др.

Седативным действием обладают также трехциклические антидепрессанты *флувоксамин* (*феварин*), *сертралин* (*стимулотон*, *алевал*, *мистрал*), а также четырехциклические – *мапротилин* (*ладисан*).

Имипрамин в отличие от *амитриптилина* оказывает антидепрессивное действие с сопутствующим *психостимулирующим эффектом*. Обладает также холинолитическим действием. Применяют *имипрамин* при депрессивных состояниях различной этиологии. При использовании ЛС уменьшается тоска, улучшается настроение, появляется бодрость, повышается психический и общий тонус организма.

Аналогичным действием обладают *флуоксетин* (*флуоксикар*), *пароксетин* (*рексетин*, *паксил*, *аркетис*), *эсциталопрам* (*ципралекс*, *позитива*, *элицея*, *эспрам*).

Кломипрамин (*клофранил*), *тианептин* (*коаксил*) оказывают выраженное тимолептическое действие и проявляют *нормализующее* действие на ЦНС, улучшают настроение, снижают заторможенность. Применяются до 3 раз в сутки или однократно вечером. Доза подбирается индивидуально.

Венлафаксин (*велаксин*), *дулоксетин* (*дуксет*) – антидепрессанты, являющиеся мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Применяются в основном для амбулаторного лечения депрессий. *Дулоксетин* обладает также болеутоляющим действием. Не вызывают заторможенности, слабости и сонливости.

Антидепрессанты применяются и в комплексном лечении энуреза, панических расстройств, нервной анорексии, булимии (постоянное ощущение голода).

Ингибиторы моноаминооксидазы. Угнетают ее активность и способствуют накоплению серотонина и норадреналина в мозговой ткани в значительных количествах. Большинство ЛС этой группы блокируют МАО необратимо.

При использовании этих ЛС часто отмечаются нежелательные реакции: головокружение, поражение печени (гепатит), судороги. При комбинированном применении с *адреналином* или с продуктами, содержащими тирамин (сыр, мясо, вино, пиво), ингибиторы МАО могут вызывать развитие стойкой артериальной гипертензии («тираминовый», или «сырный», синдром). Обычно принятый с пищей *тирамин* метаболизируется МАО в стенках кишечника и в печени, но при угнетении этого фермента *тирамин* всасывается в кровь и стимулирует высвобождение *норадреналина* из симпатических нервных окончаний. Ингибиторы МАО угнетают также метаболизм барбитуратов, анальгетиков, алкоголя за счет угнетения микросомальных ферментов печени.

Эти ЛС противопоказаны при заболеваниях печени, почек, при нарушении мозгового кровообращения, психическом возбуждении.

Моклобемид (*аурорикс*) обладает избирательным и обратимым действием в отношении МАО. Наряду с антидепрессивным оказывает активирующее действие, повышает психическую и двигательную активность. В настоящее время не применяется.

Нельзя сочетать трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО, так как есть опасность выраженного повышения АД.

Триптофан – аминокислота, ***предшественник серотонина***. Может использоваться при разных видах депрессии. Применяется 3–4 раза в день, желательно с пищей, богатой углеводами, которая повышает эффективность препарата.

Психостимуляторы

Психостимуляторы возбуждают ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, уменьшают чувство усталости, временно снижают потребность во сне, подавляют чувство голода, жажды. Возбуждающий эффект психостимуляторов объясняют их способностью высвобождать из пресинаптических окончаний *норадреналин* и *дофамин*, которые стимулируют соответствующие рецепторы в ЦНС.

Их применяют при астенических состояниях, повышенной утомляемости, депрессиях, после перенесенных травм, тяжелых инфекций. Эффект наступает быстро и при однократном приеме. Подъем физической и умственной работоспособности обеспечивается за счет использования резервных возможностей организма, поэтому длительное применение этих ЛС приводит к истощению нервно-психического и физического потенциала человека.

Длительный прием психостимуляторов может вызывать лекарственную зависимость (в основном психическую). ЛС повышают АД, вызывают бессонницу, аритмии. Они должны назначаться с осторожностью, кратковременно и по строгим медицинским показаниям.

Лекарственные средства этой группы противопоказаны при выраженной гипертензии, атеросклерозе, тахикардии, в старческом возрасте.

К психостимуляторам относится *кофеин*. Обладает он также в определенной степени аналептическими свойствами (см. «Аналептики»).

Бемитил (*бемитон*) проявляет психостимулирующее, адаптогенное, иммуностимулирующее действие. Назначают для повышения и восстановления работоспособности, адаптации к воздействию различных экстремальных факторов, после перенесенных травм 2 раза в день (утром и после обеда). Курс лечения – 5 дней. Прием препарата повышает устойчивость

организма к воздействию экстремальных факторов – физической нагрузке, стрессу, гипоксии, гипертермии.

Повышает работоспособность при физической нагрузке. Обладает выраженным антиастеническим действием, ускоряет процессы восстановления после экстремальных воздействий. Не вызывает психомоторного возбуждения. После однократного приема максимальный эффект развивается через 1–3 ч, выраженное действие сохраняется на протяжении 4–6 ч.

Нежелательные реакции: неприятные ощущения в области желудка и печени, редко – тошнота, рвота, аллергические реакции.

Ноотропные средства

Ноотропные ЛС стимулируют обменные и энергетические процессы в головном мозге, облегчают передачу нервных импульсов, улучшают кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, оказывают благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении.

По химической структуре ЛС этой группы являются аналогами или производными γ-аминомасляной кислоты (ГАМК – тормозной медиатор ЦНС и стимулятор процессов метаболизма), усиливают ГАМК-ергические процессы в мозге и восстанавливают пораженные нервные клетки.

На высшую нервную деятельность, психику и эмоции здоровых людей практически не влияют. Они считаются средствами метаболической терапии.

Ноотропы широко применяют в неврологии, психиатрии, гериатрии, педиатрии при различных поражениях головного мозга с расстройством памяти, энцефалопатиях, нарушениях мозгового кровообращения, травмах головного мозга, инсульте, детском церебральном параличе, умственной отсталости детей, болезни Альцгеймера, гипоксии мозга и др. Оказывают лечебный эффект при длительном применении.

Лекарственные средства малотоксичны, хорошо переносятся. Из нежелательных реакций иногда отмечаются диспептические расстройства, нарушение сна.

Производные и аналоги ГАМК. *Пирацетам* (*луцетам*) является циклическим производным ГАМК. Применяют 2–4 раза в день от одного до нескольких месяцев. Входит в состав комбинированных ЛС ***«Фезам»***, ***«Пирацезин»***, ***«Тиоцетам»***.

Аминалон (*гаммалон*) является производным ГАМК, способствует улучшению динамики нервных процессов в головном мозге, обладает небольшой противосудорожной активностью. Применяется аналогично *пирацетаму*.

Пикамилон представляет собой сочетание ГАМК и никотиновой кислоты. Обладает ноотропным и сосудорасширяющим действием.

Гопантеновая кислота (*пантогам*, *пантокальцин*) имеет в структуре остаток ГАМК, соединенный с *пантотеновой кислотой*. Применяют у детей при умственной недостаточности, олигофрении, при задержке развития речи. Возможны аллергические реакции (ринит, кожная сыпь).

Пиритинол (*энцефабол*) в структуре содержит две молекулы витамина B_6 (*пиридоксина*). Обладает ноотропным, антидепрессивным, седативным действием.

Аминофенилмасляная кислота (*фенибут*, *ноофен*, *феникс*, *аминобут*, *нейрофен*) является аналогом ГАМК. Обладает ноотропной, транквилизирующей, снотворной активностью. Применяется при повышенной нервной возбудимости (неврастения) и нарушениях сна. У детей – для лечения заикания, тиков. Применяют внутрь независимо от приема пищи. Доза, кратность приема и длительность курса зависят от показаний.

Лекарственные средства различного строения. *Кислота аминоуксусная* (*глицин*, *громецин*) является заменимой аминокислотой, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативно-снотворное действие. Применяется сублингвально или трансбуккально 2–3 раза в сутки. Входит в состав капсул *«Ноодиамин»*.

Нейрамин в своем составе содержит аминокислоты: глицин, *L*-триптофан, *L*-аргинин. Обладает ноотропным, анксиолитическим, антидепрессивным действием, нормализует обмен веществ.

Цитофлавин содержит в составе янтарную кислоту, инозин и витамины группы В. Улучшает мозговой кровоток, стимулирует метаболизм, энергообразование и синтез ГАМК в клетках, восстанавливает сознание.

Мексидол (*мексибел*, *мексилэнд*) улучшает мозговой метаболизм, кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови. Применяется при инсульте, инфаркте мозга, энцефалопатиях. Суточная доза делится на два приема. При применении возможны тошнота, сухость во рту.

Кортексин состоит из полипептидов коры головного мозга скота. Оказывает ноотропное, антиоксидантное действие, улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания.

Церебролизин (*церебролизат*, *церебромедин*) получают из мозга свиней и крупного рогатого скота. Обладает нейропротекторным действием, регулирует метаболизм клеток мозга, обладает антиоксидантным действием.

Цитиколин (*цераксон*, *цералин*, *кранио*, *пронейро*, *нейроцит*) способствует восстановлению поврежденных клеток и предупреждает их гибель, улучшает холинергическую передачу. *Цитиколин* проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны. Применяется внутрь и инъекционно в острый и восстановительный период инсульта, черепно-мозговой травмы.

Холина альфосцерат (*глиатилин, цепепро, альфахолин*) является транспортной формой холина, способствует образованию нейромедиатора ацетилхолина и улучшает холинергическую передачу в головном мозге, усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Показания к применению: первичные и вторичные когнитивные нарушения, характеризующиеся нарушениями памяти, спутанностью сознания, дезориентацией и снижением способности к концентрации внимания. Противопоказан пациентам до 18 лет, беременным и кормящим.

Растительные ноотропы. *Танакан*, *билобил*, *гинос*, *гинкгокапс*, *гинкор форт*, *гинкгобил* содержат экстракт из растения гинкго билоба. Являются церебропротекторами. Повышают устойчивость тканей головного мозга к гипоксии, способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают микроциркуляцию, оказывают антигипоксическое действие. Применяются 2–4 раза в сутки после еды при различных нарушениях мозгового кровообращения. Входят в состав ЛС препарата «*Ноотроп*». ЛС гинкго билоба выпускаются также в сочетании с витамином B_6, глицином, аскорбиновой кислотой.

Общетонизирующие средства

Общетонизирующие средства (***растительные психостимуляторы***) оказывают возбуждающее действие на ЦНС, повышают умственную и физическую работоспособность, общий тонус организма, стимулируют дыхание и сердечно-сосудистую деятельность, работу эндокринных желез, снижают уровень глюкозы в крови, повышают общую неспецифическую реак-

тивность организма (адаптогенное действие), стимулируют иммунитет. Избирательностью действия не обладают, используются в качестве средств поддерживающей терапии.

Применяют ЛС при повышенной утомляемости, перенапряжении, сонливости, гипотензии, при слабости после перенесенных операций и тяжелых заболеваний, инфекционных заболеваний, астенических состояниях, повышенных психических и физических нагрузках, сахарном диабете, ослаблении половой функции, в геронтологии для предупреждения преждевременного старения.

С этой целью используются ЛС растительного происхождения: *жидкий экстракт элеутерококка*, *настойка* и *таблетки женьшеня*, *гербион женьшень*, *жидкий экстракт родиолы*, *настойка аралии*. Применяются по 15–20 капель 2–3 раза в день. Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет. Проявляют антагонизм с лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему, в том числе барбитуратами, противоэпилептическими и анксиолитическими лекарственными средствами (транквилизаторами) и др.

Нежелательные реакции: аллергия, тахикардия, головная боль, нарушения сна, повышение артериального давления, гипогликемия.

Лекарственный препарат из рогов оленя *пантокрин* содержит комплекс БАВ – липидов, аминокислот, пептидов, нуклеиновых кислот. Обладает нейротонизирующим действием, оказывает стимулирующее действие на центральную и сердечно-сосудистую системы.

Левокарнитин (*L-карнитин*, *карнитон*, *алмиба*) – аминокислота, необходимая для производства энергии в клетках организма. Применяется при повышенных эмоциональных, умственных и физических нагрузках по 1–2 чайных ложки раствора или 1–2 жевательных таблетки. Лекарственный препарат применяют детям с первого дня жизни, в том числе недоношенным. Входит в состав комбинированных капсул *«Валикар»*.

Аналептики

Аналептики в терапевтических дозах возбуждают дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В более высоких дозах они стимулируют и другие отделы ЦНС. Возбуждение дыхания и улучшение кровообращения особенно выражены, если эти центры находятся в угнетенном состоянии.

В больших дозах аналептики вызывают судороги.

Их назначают при отравлениях снотворными, наркотиками, спиртом, угнетении дыхания после наркоза, асфиксии новорожденных, остановке дыхания во время операции и др.

Кофеин – алкалоид, содержащийся в листьях чая, семенах кофе. Чаще применяются в виде *кофеина-бензоата натрия*. ЛС обладает аналептическими и психостимулирующими свойствами. Оказывает прямое действие на кору головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает сонливость и усталость. Стимулирует дыхание и кровообращение, возбуждает дыхательный центр. Оказывает прямое стимулирующее влияние на сердце и увеличивает частоту и силу сердечных сокращений. Расширяет сосуды скелетных мышц, мозга, сердца, почек, суживает сосуды органов брюшной полости, усиливает диурез, стимулирует секрецию желез желудка.

Применяется при переутомлении, для стимуляции психической деятельности, при гипотензии, угнетении дыхания и нарушении кровообращения, при шоке, коллапсе, отравлениях, мигрени. Входит в состав таблеток *«Аскофен»*, *«Параскофен»*, *«Цитрамон»*, *«Кофицил»* и др.

Нежелательные реакции проявляются в виде бессонницы, возбуждения, гипертензии, судорог.

Камфора – кристаллический порошок с характерным запахом и горьким охлаждающим вкусом. Получают из камфорного дерева, пихтового масла и синтетическим путем. При введении под кожу масляного раствора камфоры проявляются аналептические свойства, стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры, расширяет сосуды головного мозга, оказывает кардиотоническое действие, обладает противовоспалительным, потогонным, отхаркивающим эффектами (выделяется через дыхательные пути).

Применяется при сердечной недостаточности, коллапсе, угнетении дыхания. После введения ЛС под кожу возможны образование инфильтрата, аллергические реакции.

Никетамид (*кордиамин*) – 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Стимулирует ЦНС, но отличается меньшей аналептической активностью. Применяют при расстройствах кровообращения, коллапсе, асфиксии новорожденных, шоковых состояниях. Применяют внутрь и парентерально (табл. 12).

Таблица 12. **Формы выпуска и способы применения психотропных ЛС, возбуждающих ЦНС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Пароксетин (Paroxetinum)	Таблетки 0,02	По 1 таблетке 1 раз в сутки утром во время еды
Амитриптилин (*Amitriptylinum*)	Таблетки (драже) 0,01; 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки (драже) 3–4 раза в сутки В мышцу 2–4 мл
Сертралин (*Sertralinum*)	Таблетки 0,05; 0,1	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Пирацетам (*Pyracetatum*)	Таблетки (капсулы) 0,2; 0,4;0,8; 0,12 Ампулы 20% раствор – 5 мл	По 1 таблетке (капсуле) 3–4 раза в сутки после еды В мышцу по 5 мл
Гопантеновая кислота (*Acidum gopantenum*)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки 4–6 раз в сутки
Аминалон (*Aminalonum*)	Таблетки (драже) 0,25	По 2–4 таблетки (драже) 3 раза в сутки
Фенибут (*Phenibutum*)	Таблетки 0,25	По 1–3 таблетки 3 раза в сутки
«Фезам» (*«Phezamum»*)	Официнальные капсулы	По 1–2 капсулы 3 раза в сутки
Кислота аминоуксусная (*Acidum aminoaceticum*)	Таблетки 0,1; 0,2	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки (рассасывать)
Н-ка женьшеня (*T-ra Ginseng*)	Флаконы 50 мл	По 15–25 капель 3 раза в сутки
Жидкий экстракт элеутерококка (*Extr. Eleutherococci fluidum*)	Флаконы 50 мл	По 15–25 капель 3 раза в сутки
Мексидол (*Mexidolum*)	Ампулы 5% раствор – 2 мл Таблетки 0,125	Внутривенно капельно По 1 таблетке 3 раза в день
Цитиколин (*Citicolinum*)	Таблетки 0,2 Ампулы 12,5%; 25% раствор – 4 мл	По 2 таблетки 3 раза в сутки По 4 мл 2 раза в день

Окончание табл. 12

1	2	3
Кофеин-натрия бензоат (*Coffeinum natrii benzoas*)	Таблетки 0,1; 0,2 Ампулы 10%; 20% раствор – 1 мл; 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки Под кожу 1–2 мл
Раствор камфоры масляный (*Sol. Camphorae oleosa*)	Ампулы 20% масляный раствор – 1 мл; 2 мл	Под кожу 1–5 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Каким действием обладают антидепрессанты? Охарактеризуйте их фармакодинамику, классификацию, нежелательные реакции.
2. Перечислите особенности применения антидепрессантов при разных видах депрессии.
3. Дайте общую характеристику психостимуляторов, их влияние на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, аппетит.
4. Перечислите особенности применения психостимуляторов, нежелательные реакции.
5. Какое действие оказывают аналептики на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, дыхание и АД?
6. Перечислите особенности применения ЛС аналептиков, показания к их применению, способы введения.
7. Каковы механизм действия и каковы показания к применению ноотропов?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите ЛС из группы антидепрессантов.

а) *пирацетам*;
б) *пароксетин*;
в) *аминазин*;
г) *эсциталопрам*;
д) *валокордин*.

2. Укажите нежелательные реакции психостимуляторов.

а) сонливость;
б) бессонница;
в) лекарственная зависимость;

г) гипотензия;
д) гипертензия.

3. Выберите показания к применению ноотропов.

а) инсульт;
б) психозы;
в) неврозы;
г) деменция;
д) шизофрения.

4. Каково основное действие аналептиков?

а) угнетение дыхания;
б) возбуждение дыхания;
в) снижение АД;
г) повышение АД.

5. В каких случаях показано применение *масляного раствора камфоры*?

а) профилактика пролежней;
б) коллапс;
в) угнетение дыхания;
г) суставные и мышечные боли.

6. Укажите психотропные средства, вызывающие лекарственную зависимость.

а) антидепрессанты;
б) ноотропы;
в) транквилизаторы;
г) психостимуляторы.

Глава 6. **Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем**

Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания

Для регуляции внешнего дыхания используются ЛС, которые оказывают влияние на тонус дыхательного центра, просвет верхних дыхательных путей, обмен газов в альвеолах, что способствует поддержанию постоянства внутренней среды организма (гомеостаза).

Заболевания органов дыхания могут быть связаны с нарушением функции дыхательного центра, железистого аппарата бронхов, изменением (сужением) просвета бронхов и с другими причинами.

Стимуляторы дыхания

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислого газа, который стимулирует дыхательный центр прямо и рефлекторно, возбуждая рецепторы синокаротидной зоны. Остановка дыхания может произойти в результате механической закупорки дыхательных путей (попадание инородных тел, спазм голосовой щели и др.), расслабления дыхательных мышц под действием миорелаксантов, резкого угнетения дыхательного центра при различных отравлениях и др.

Лекарственные средства-стимуляторы возбуждают дыхательный центр прямо или рефлекторно.

К веществам, оказывающим на дыхательный центр *прямое действие*, относятся аналептики – *кофеин-бензоат натрия*, *кордиамин* и др. (см.: «Аналептики»). Стимулирующее влияние на дыхательный центр проявляется в увеличении минутного объема и частоты дыхания.

Эти ЛС применяются при угнетении дыхательного центра, связанном с острым отравлением снотворными средствами, наркотическими анальгетиками, средствами для наркоза, спиртом этиловым и др.

К веществам, которые стимулируют дыхательный центр *рефлекторно*, относится *раствор аммиака* (см.: «ЛС, влияющие на афферентную иннервацию»). Это ЛС возбуждает дыхательный центр только в том случае, когда не нарушена его рефлекторная возбудимость (при отравлении угарным газом, электротравмах, утоплении и др.).

Противокашлевые средства

Противокашлевые средства подразделяются:

- на ЛС центрального действия;
- ЛС периферического действия.

Кашель – защитная реакция организма, цель которой – освободить дыхательные пути от раздражающих веществ, попавших туда извне или в результате болезни, улучшить проходимость дыхательных путей.

Кашлевой рефлекс возникает в ответ на раздражение дыхательных путей при участии кашлевого центра в продолговатом мозге.

Кашель часто возникает при воспалении дыхательных путей и легких, аллергических реакциях, обструкции дыхательных путей, при этом он нарушает сон и изнуряет больных.

Различают продуктивный (сопровождающийся отделением мокроты) и непродуктивный (сухой) кашель. Противокашлевая терапия необходима при непродуктивном кашле, а также при густой мокроте, при интенсивном изнуряющем кашле, кашле курильщиков и др. Сухой кашель нужно подавлять, если его нельзя перевести во влажный. В то же время полное подавление кашля нежелательно, так как при этом страдает дренаж бронхов.

Противокашлевые средства делятся на вещества центрального и периферического действия.

Противокашлевые средства центрального действия. Эти ЛС прямо угнетают кашлевой центр.

Кодеин (*метилморфин*) является алкалоидом опия, входит в группу наркотических средств. Обладает выраженной противокашлевой активностью, оказывает также слабое болеутоляющее действие. В сочетании с ненаркотическими анальгетиками, *кофеином*, *фенобарбиталом* (*«Пиралгин»*, *«Седалгин-нео»* и др.) применяется при головных болях, невралгиях и т.п.

Кодеин вызывает лекарственную зависимость, угнетает дыхательный центр и уменьшает дыхательный объем, повышает тонус бронхов, сфинктеров, вызывает обстипацию (запор).

Декстраметорфан является производным *морфина* без анальгетического действия. Обладает выраженным противокашлевым действием. Относится к психотропным средствам. Входит в состав различных комбинаций, например комбинированных порошков «Фармавекс».

Глауцина гидрохлорид (*глаувент*) является алкалоидом мачка желтого. В отличие от *кодеина* не угнетает дыхания, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Относится к ненаркотическим противокашлевым средствам. Применяют при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей. Входит в состав комбинированных ЛС *«Бронхолитин»*.

Нежелательные реакции: в отдельных случаях могут наблюдаться умеренное гипотензивное действие, головокружение, тошнота. Противопоказан при пониженном АД.

Бутамират (*синекод*, *туссикод*) оказывает противокашлевое, бронхорасширяющее, отхаркивающее и противовоспалительное действие. Назначают при остром и хроническом кашле 2–3 раза в сутки. Входит в состав комбинированного ЛС *«Стоптуссин»*.

Противокашлевые средства периферического действия. *Преноксдиазин* (*либексин*) – синтетическое противокашлевое ЛС.

Блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса за счет следующих эффектов:

- местного анестезирующего действия, которое уменьшает раздражимость периферических чувствительных (кашлевых) рецепторов дыхательных путей;
- бронхорасширяющего действия, благодаря которому происходит подавление рецепторов, принимающих участие в кашлевом рефлексе.

Применяется при непродуктивном кашле любого происхождения (при катаре верхних дыхательных путей, гриппе, остром и хроническом бронхитах, пневмонии, эмфиземе). Применяется 3–4 раза в сутки, детям – в зависимости от возраста и массы тела.

По таким же показаниям можно применять пастилки с местными анестетиками: *«Анти-ангин»*, *«Ангисептин»*, *«Анзибел»*, *«Септолете плюс»* и др.

Ренгалин – гомеопатическое противокашлевое ЛС, содержащее антитела к *брадикинину, гистамину, морфину*. Действует как на периферические, так и на центральные звенья кашлевого рефлекса. Оказывает противокашлевое, противовоспалительное, антиаллергическое, противоотечное, спазмолитическое действие. Применяется по 1–2 таблетки для рассасывания 3 раза в день вне приема пищи.

Отхаркивающие и муколитические средства

Отхаркивающие средства широко применяют для удаления мокроты из легочных путей при различных патологических процессах.

Механизм их действия основан на удалении секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости при увеличении объема, а также усиливается секреция слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов и усиления двигательной активности эпителия бронхов.

Муколитические средства оказывают влияние непосредственно на слизистую оболочку бронхов и секрет, способствуют разжижению мокроты и более легкому ее отделению (они снижают вязкость мокроты и улучшают ее скольжение по дыхательным путям). Применяются эти ЛС в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний и синдрома бронхиальной обструкции.

Ацетилцистеин (*АЦЦ*, *ацецезон*, *флуимуцил*, *мукоделит*) является производным *аминокислоты цистеина*. Способствует деполимеризации белковых компонентов мокроты, разжижает

и увеличивает ее объем, обладает противовоспалительным действием. Препарат разжижает также гной. Применяют *ацетилцистеин* при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты с присоединением гнойной инфекции (хронические бронхиты и трахеобронхиты, пневмония и др.), часто в детской практике. Выпускают в форме сиропов, гранул и таблеток для приема внутрь, иногда – в виде ингаляций и инъекционно. *Ацетилцистеин* обычно хорошо переносится. Осторожность следует соблюдать у лиц, склонных к бронхоспазму (одновременно целесообразно назначать бронхолитические ЛС).

Ацетилцистеин входит в состав препарата *Флуимуцил антибиотик-ИТ*. Применяется при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР- органов. Вводят внутримышечно, применяют для ингаляций, аппликаций, промывания полостей.

Из производных *цистеина* широко применяется *карбоцистеин* (*флюдитек*, *флюдикаф*). Они оказывают действие, аналогичное *ацетилцистеину*.

Бромгексин – синтетическое ЛС. Оказывает муколитическое (разрушает мукополисахаридные волокна слизи) и отхаркивающее (активирует мерцательный эпителий) действие. Способствует секреции легочного сурфактанта.

Сурфактанты – это поверхностно-активные вещества липидо-белково-мукополисахаридной природы, синтезируемые в альвеолярных клетках. Они выстилают внутреннюю поверхность легких в виде тонкой пленки, обеспечивая стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищают их от неблагоприятных воздействий, улучшают скольжение бронхолегочного секрета по эпителию слизистой бронхов. Снижение вязкости слизи, улучшение ее скольжения значительно повышает текучесть мокроты и облегчает ее выделение из дыхательных путей.

Применяют внутрь, парентерально и в ингаляциях взрослым и детям при острых и хронических бронхитах разной этиологии, бронхиальной астме, пневмонии и др. Действие ЛС проявляется обычно через 24–48 ч после начала лечения. ЛС хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции, диспептические расстройства.

Амброксол (*лазолван*, *халиксол*, *флавамед*, *амбросан*, *амбровикс*, *амброгексал*) является метаболитом *бромгексина*, по структуре и механизму действия близок к *бромгексину*. Назначается взрослым и детям в сиропах, таблетках, порошках, ингаляциях 2–3 раза в сутки. Входит в состав комбинированного ЛС *«Коделак бронхо»*.

При дефиците сурфактанта у новорожденных используются *экзосурф*, *куросурф*. Их получают из легких свиней. Назначаются при дистресс-синдроме новорожденных (недоношенных) детей интратрахеально. Применение ЛС рассчитано на восстановление адекватного дыхания, они облегчают растяжимость легких.

Отхаркивающие средства прямого (резорбтивного) действия. Отхаркивающие средства прямого действия, всасываясь в кишечнике, активно выводятся через дыхательные пути, увеличивают секрецию бронхиальных желез и тем самым разжижают мокроту. Это растения, содержащие эфирные масла и ЛС из них: *девясил высокий*, *сосна лесная*, *чабрец обыкновенный*, *анис обыкновенный*, *душица обыкновенная* и др. Назначают внутрь в виде настоев, экстрактов, микстур, сиропов и в виде ингаляций. Оказывают отхаркивающее и антисептическое действие.

Растительные слизеобразующие полисахариды всасываются в кровь, частично выделяются бронхиальными железами и оказывают на слизистые обволакивающее, мягчительное и противовоспалительное действие. Их содержат такие растения, как *алтей лекарственный* (сироп, таблетки *мукалтин*), *подорожник большой*, *мать-и-мачеха обыкновенная*, *исландский мох*.

Резистилор представляет собой экстракт корней пеларгонии сидовидной, которая обладает фармакологическими свойствами против вирусно-респираторных заболеваний, способствует выведению мокроты, укрепляет иммунитет. Выпускается в каплях, применяется с 1 года при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов.

Экстракт исландского мха выпускается в виде пастилок для рассасывания *исла-моос*, *исла-минт*. Обладает обволакивающим, антимикробным свойствами.

При затянувшихся хронических бронхитах с вязкой, трудно отхаркиваемой мокротой можно использовать *калия йодид*. Он действует более длительно, чем другие отхаркивающие средства. Однако он требует применения больших доз, поэтому в детской практике используется ограниченно. Длительное назначение йодидов может привести к раздражению слизистых оболочек в местах их выделения (потовые железы, слизистая оболочка носа).

Натрия гидрокарбонат сдвигает pH бронхиальной слизи в щелочную сторону, снижает вязкость мокроты, также в определенной степени стимулирует моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия. ЛС этой группы раздражают рецепторы слизистой желудка, и рефлекторно (через блуждающий нерв) возникает усиление отделения секрета в дыхательных путях, усиление перистальтики бронхов и мерцания ресничек, что обеспечивает отхождение мокроты. В больших дозах эти ЛС могут вызвать рвоту.

Такими лекарственными средствами являются алкалоиды, сапонины, флавоноиды растений, обладающие отхаркивающим действием: *солодка голая* (*сироп солодкового корня*), *плющ* (*геделикс*, *проспан*, *гелисал*, *гедехил*, *фитотуссин*), *фиалка*, *синюха голубая*, *бузина черная*, *термопсис ланцетный*. Сухой экстракт термопсиса входит в состав таблеток *«От кашля»*, *«Коделак бронхо»*, густой экстракт солодки – в состав ЛС *«Грудной эликсир»*, который назначают взрослым и детям.

Синтетическими ЛС этой группы являются *терпингидрат*, *гвайфенезин* (*гвайтуссин плюс*). Гвайфенезин входит в состав комбинированных препаратов *«Баладекс»*, *«Балакод»*, *«Джосет»*, *«Ларивикс»*, *«Бронхоплюс»*.

Для усиления отхаркивающего действия при приеме этих ЛС рекомендуется обильное питье – до 1,5 л/сут.

Отхаркивающие средства противопоказаны при открытых формах туберкулеза, легочных кровотечениях, органических заболеваниях ЦНС и сердечно-сосудистой системы, язвенной болезни желудка.

Широко используются комбинированные ЛС: *«Стоптусин»*, *«Доктор МОМ»*, *«Линкас»*, *«Джосет»*, *«Трависил»*, *«Стоптуссин Фито»*, *«Баладекс»*, *«Балакод»* и др. В основном их назначают взрослым и детям с 3 лет 3–4 раза в сутки (табл. 13).

Таблица 13. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на органы дыхания**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Глауцина гидрохлорид (*Glaucini hydrochloridum*)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки (после еды)
Пренокcдиазин (*Prenoxdiazinum*)	Таблетки 0,1	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки (не разжевывая)
Ацетилцистеин (*Acetylcysteinum*)	Ампулы 20% раствор – 2 мл; 5 мл; 10 мл Таблетки (капсулы) 0,1; 0,15; 0,2 Пакеты по 0,1; 0,2 гранулята	Для ингаляций, в мышцу по 2–5 мл По 1–2 таблетки (капсулы) 2–3 раза в сутки По 1 пакету в 1/2 стакана воды 2–3 раза в сутки

Окончание табл. 13

1	2	3
Карбоцистеин (*Carbocysteinum*)	Капсулы 0,375, таблетки 0,75 Флаконы 5% раствор (сироп) – 125 мл; 200 мл	По 1–2 капсулы (таблетки) 2–3 раза в сутки По 1 столовой ложке 3 раза в сутки
Бромгексин (*Bromhexinum*)	Таблетки (драже) 0,004; 0,008; 0,016 Сироп 0,2% – 100 мл; 120 мл; 150 мл	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза в сутки По 1–2 чайных ложки 2–3 раза в сутки
Амброксол (*Ambroxolum*)	Таблетки 0,03 Сироп 0,75% – 40 мл; 50 мл; 100 мл Ампулы 0,75% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки По 1 чайной ложке 2–3 раза в сутки Под кожу (в мышцу, в вену) по 2–4 мл
Пертуссин (*Pertussinum*)	Флаконы 100; 125 мл	По 1 столовой ложке 3 раза в сутки
Мукалтин (*Mucaltinum*)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 3 раза в сутки
«Бронхолитин» (*«Broncholytinum»*)	Флаконы 125 мл	По 1 столовой ложке 3–4 раза в сутки
Калия йодид (*Kalii iodidum*)	Порошок	В микстурах, растворах по 1 столовой ложке 3–4 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. В каких случаях показано применение стимуляторов дыхания? Дайте их классификацию и опишите особенности назначения.

2. Дайте классификацию противокашлевых средств, опишите их влияние на кашлевой и дыхательный центры, показания и противопоказания к назначению.

3. Чем отхаркивающие средства отличаются от муколитических?

4. Каковы особенности применения отхаркивающих средств при заболеваниях дыхательных путей?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите, какое из перечисленных ЛС является алкалоидом, оказывает выраженное противокашлевое и слабое болеутоляющее действие.

а) *либексин*; в) *кодеин*;
б) *бромгексин*; г) *эуфиллин*.

2. Укажите стимуляторы дыхания, оказывающие прямое действие на дыхательный центр.

а) *кофеин*; в) *кордиамин*;
б) *бромгексин*; г) *камфора*.

3. Укажите противокашлевые средства.

а) *либексин*; в) *лазолван*;
б) *кодеин*; г) *флюдитек*.

4. К муколитикам относятся все перечисленные ЛС, кроме:

а) *бромгексин*; г) *ацетилцистеин*;
б) *лазолван*; д) *флюдикаф*.
в) *кодеин*;

5. Укажите отхаркивающие средства рефлекторного действия.

а) *мукалтин*; г) *пертуссин*;
б) *туссин*; д) *калия йодид*.
в) *терпингидрат*;

Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме

Бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением проходимости бронхов, воспалением, наличием большого количества густой слизи в дыхательных путях.

Бронхиальная астма (БА) – аллергическое и воспалительное заболевание бронхов. По современным данным основой БА является хронический воспалительный процесс в бронхах, приводящий к бронхиальной обструкции и повышению чувствительности бронхов (гиперреактивности). Повышается количество тучных клеток, высвобождается гистамин, увеличивается проницаемость сосудов. В ответ на раздражение возникает спазм бронхов и приступ удушья.

Используются ЛС для купирования приступа БА и для базисной терапии (профилактики приступов удушья).

Лекарственные средства для купирования приступов БА (бронхолитические средства). Бронхолитическими называют вещества, которые расслабляют гладкие мышцы и устраняют

спазм бронхов. Их применяют ингаляционно, парентерально, сублингвально (рис. 23).

Главное место в устранении бронхоспазма занимают агонисты адренорецепторов, среди них – селективные β_2-адреностимуляторы (*сальбутамол*, *фенотерол*). Лучшими являются лекарственные формы для ингаляций: дозированные

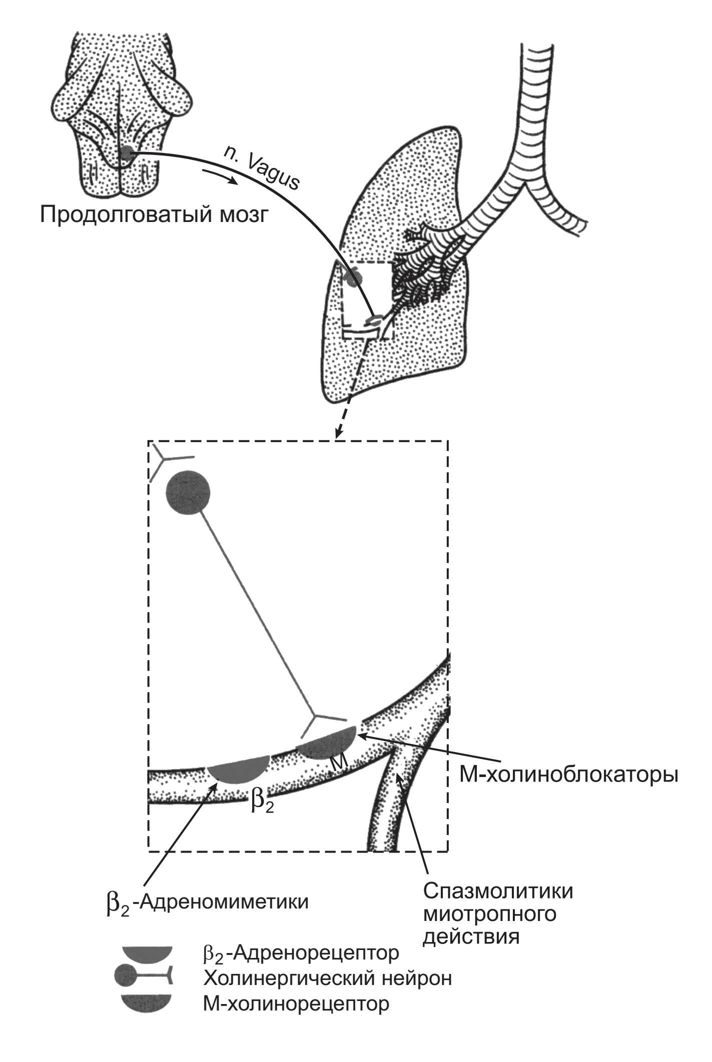


Рис. 23. Основная направленность действия бронхолитических средств

аэрозоли (считаются средствами неотложной помощи). Они действуют быстро, через несколько минут. Ингаляции проводят 2—4 раза в сутки по два вдоха.

М-холиноблокаторы при БА менее эффективны, чем адреностимуляторы. Их назначают в случае развития толерантности к адреностимуляторам, а также при обильной секреции. Чаще используют селективные блокаторы периферических М-холинорецепторов бронхов: *ипратропий бромид* (*атровент*, *пульмовент*), *тиотропий бромид* (*спирива*), *«Беродуал»*, *«Пульмовент комби»*, *«Ипратерол»*), в меньшей степени вызывающие нежелательные реакции, чем *атропина сульфат*.

Спазмолитики миотропного действия, производные метилксантина действуют непосредственно на гладкую мускулатуру бронхов (ингибируя фосфодиэстеразу), вызывая их расширение. Кроме того, они расширяют сосуды, оказывают кардиостимулирующее действие, понижают АД, улучшают кровоснабжение внутренних органов, увеличивают диурез, уменьшают отек мозга, возбуждают дыхательный центр.

Аминофиллин (*эуфиллин*) состоит на 80% из *теофиллина* и на 20% из *этилендиамина*. В острых случаях вводят парентерально (в вену медленно, в мышцу). При быстром внутривенном введении возможны головокружение, головная боль, аритмии, судороги, падение АД. Нежелательные реакции: диспептические явления (особенно при приеме натощак), связанные с раздражающим действием ЛС.

Для купирования приступа БА могут использоваться *неселективные* α-, β-*адреностимуляторы* (*эпинефрин*) парентерально (см.: «Адреностимулирующие средства»).

Лекарственные средства для базисной терапии бронхиальной астмы (для профилактики приступов бронхоспазма). Для предупреждения приступов бронхиальной астмы используются ЛС, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием.

Глюкокортикоиды оказывают следующие нужные при бронхиальной астме эффекты:

- уменьшают отек слизистой оболочки бронхов;
- уменьшают синтез в ней лейкотриенов и простагландинов в бронхах;
- восстанавливают чувствительность бета-адренорецепторов к их стимуляторам;
- снижают активацию клеток воспалительной реакции.

Глюкокортикоиды используются как для профилактики возникновения, так и для купирования тяжелых приступов

бронхиальной астмы. Глюкокортикоиды, которые применяются при бронхиальной астме, разделяются на системные и ингаляционные.

Системные глюкокортикоиды (*преднизолон, метилпреднизолон*) используются исключительно для лечения тяжелых форм бронхиальной астмы, которые не поддаются лечению ингаляционными формами. Применяются инъекционно при купировании тяжелых приступов бронхиальной астмы.

Ингаляционные глюкокортикоиды (*беклометазон, флутиказон*, *будесонид*) являются средством выбора для профилактики (базисной терапии) бронхиальной астмы средней степени тяжести. Они дают максимальный местный эффект и наименьшее число осложнений за счет минимального всасывания. Ингаляционные препараты быстрого эффекта не дают – их надо применять несколько недель или даже месяцев. Применяются 2 раза в сутки. Специфические нежелательные реакции глюкокортикоидов – дисфония из-за накапливания их на голосовых связках и кандидоз ротовой полости. С целью профилактики кандидозного стоматита следует после ингаляции хорошо прополоскать водой рот или использовать их с помощью распылителей.

Эффективно сочетать глюкокортикоиды в комбинации с адреномиметиками: *«Серетид»*, *«Салмерикс»*, *«Сабакомб»*, *«Беклосол»*.

В лечении бронхиальной астмы важные позиции заняли ***средства, влияющие на лейкотриеновую систему***. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов, основным из которых является 5-липооксигеназа. При взаимодействии лейкотриенов со специфическими рецепторами бронхов развиваются воспаление, отек слизистой, бронхоспазм (рис. 24).

Для профилактики приступов бронхиальной астмы предложены ингибиторы лейкотриеновых рецепторов – *зафирлукаст* (*аколат*), *монтелукаст* (*сингуляр*, *синглон*, *монтемед*) в таблетках и капсулах для перорального приема. Они проявляют выраженное противовоспалительное действие, которое проявляется в уменьшении проницаемости сосудов, снижении отека слизистой оболочки бронхов, подавлении секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхиол. Применяются 1 раз в сутки. Из нежелательных реакций возможны головная боль, диспептические явления, фарингит, кожная сыпь.

Для профилактики приступов применяются метилксантины длительного действия – производные теофиллина: *теотард*, *теофил* и др. Назначаются 1–2 раза в сутки в капсулах и таб-

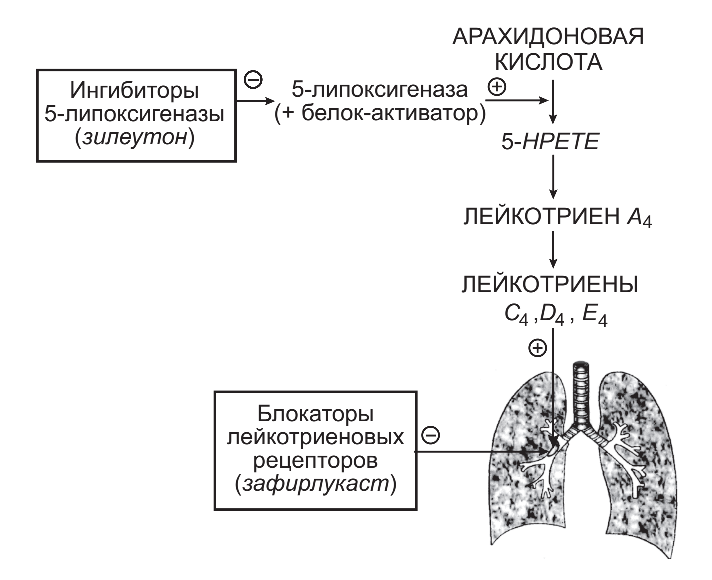


Рис. 24. Действие ЛС на лейкотриеновую систему бронхов

легких. Теофиллин входит в состав комбинированных ЛС *«Баладекс»*, *«Балакод»*.

Можно использовать ЛС, содержащее эфедрин: *«Бронхолитин»*.

В комплексном лечении бронхиальной астмы применяются также отхаркивающие, мочегонные средства, специфическая иммунотерапия.

Средства, применяемые при отеке легких

Отек легких может развиться при острой сердечной недостаточности, поражениях легких химическими веществами, сильной интоксикации, ряде инфекционных заболеваний, при заболеваниях почек и др. В результате застоя крови в легких происходит переход плазмы крови через стенки альвеол в просвет альвеол, где может скапливаться до 100–200 мл жидкости, которая при дыхании вспенивается (образуется до 3–4 л пены), и возникает гипоксия.

При отеке легких используются ЛС различных фармакологических групп.

Противовспенивающие средства (пеногасители). При ингаляционном введении они понижают поверхностное натяжение пузырьков пены и переводят ее в жидкость, при этом освобождают дыхательную поверхность альвеол.

Спирт этиловый, жидкость *антифомсилан* вводят ингаляционно в смеси с кислородом. *Антифомсилан* оказывает более быстрый эффект, чем спирт и не обладает раздражающим действием.

Для уменьшения отека легких при высоком АД используются ганглиоблокирующие ЛС (*бензогексоний*). Снижая давление, они способствуют уменьшению кровенаполнения легкого. При низком АД противопоказаны. При пониженном давлении вводится *допамин*.

Дегидратирующие средства. Осмотический диуретик *маннитол* при внутривенном введении повышает осмотическое давление в крови, что обусловливает активное поступление в кровоток жидкости из тканей и органов.

Способствуют выведению жидкости из организма, дегидратации тканей и уменьшению отека легких мочегонные средства. Используют быстродействующие диуретики – *фуросемид* (табл. 14).

Таблица 14. **Формы выпуска и способы применения ЛС, используемых при бронхообструктивном синдроме**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Аминофиллин (*Aminophyllinum*)	Таблетки 0,15 Ампулы 24% раствор – 1 мл; 2 мл Ампулы 2,4% раствор – 10 мл, 4,8% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки В мышцу 1–2 мл В вену медленно или капельно на *0,9% растворе натрия хлорида*
Натрия кромогликат (*Natrii cromoglycatum*)	Аэрозоль 100; 200; 400 доз	Для ингаляций 3–4 раза в сутки
Монтелукаст (*Montelucastum*)	Жевательные таблетки 0,005; 0,01	По 1 таблетке 1 раз в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Какие фармакологические группы ЛС обладают бронхолитическим действием?

2. Укажите ЛС, используемые для купирования приступа бронхоспазма. Опишите особенности их применения.

3. Какими свойствами обладают ЛС для профилактики приступов БА?

4. Какие группы ЛС применяются для лечения БА?
5. Как действуют *маннит*, *фуросемид* при отеке легких?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите группы ЛС, обладающие бронхолитическим действием.

а) М-холиноблокаторы;
б) М-холиномиметики;
в) β-адреномиметики;
г) β-адреноблокаторы.

2. Укажите ЛС для купирования приступов бронхоспазма.

а) *адреналина гидрохлорид*;
б) *кодеин*;
в) *эуфиллин*;
г) *либексин*;
д) *атровент*.

3. Укажите спазмолитики миотропного действия.

а) *беротек*;
б) *аминофиллин*;
в) *теотард*;
г) *синглон*;
д) *теофил*.

4. Укажите дегидратирующие средства.

а) *маннит*;
б) *бензогексоний*;
в) *строфантин*;
г) *мочевина*.

5. Укажите группы ЛС, применяемые при отеке легких.

а) симпатомиметики;
б) отхаркивающие средства;
в) дегидратирующие средства;
г) пеногасители.

Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему

Средства, применяемые при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность связана с уменьшением сократительной способности миокарда, ведущей к ослаблению сердечных сокращений, снижению ударного объема крови и

сердечного выброса, что приводит к застою крови в тканях и органах, отекам, гипоксии, нарушению функций органов. При сердечной недостаточности сердце неспособно перекачивать кровь в таком количестве, чтобы обеспечить потребность тканей в кислороде, в результате нарушаются условия для их нормального функционирования.

К развитию сердечной недостаточности приводят:

- заболевания, первично поражающие миокард (миокардиты, интоксикации, анемия и др.);
- вторичная перегрузка миокарда увеличенным давлением или объемом крови (гипертоническая болезнь, клапанные пороки сердца и др.).

Различают хроническую (застойную) сердечную недостаточность (ХСН), проявляющуюся в одышке, сердцебиении, отечности, цианозе губ, и острую сердечную недостаточность (ОСН), возникающую в результате поражения левого желудочка (сопровождается отеком легких).

Сегодня общепризнанной концепцией развития и прогрессирования ХСН является нейрогуморальная. Суть ее – в дисбалансе продукции ряда гормонов (ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и др.), регулирующих процессы вазодилатации, метаболизм кардиомиоцитов, что в итоге ведет к ремоделированию сердца и сосудов, их дисфункции. Продукция основных вазоактивных веществ нарушается главным образом вследствие гиперактивации двух основных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатоадреналовой. Поэтому ЛС основной группы в лечении ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревышающих ферментов (АПФ) (*эналаприл*, *периндоприл*, *лизиноприл* и др.), β-адреноблокаторы (*карведилол*, *бисопролол*, *метопролол*). При выраженных отеках назначают диуретики (см.: «Антигипертензивные средства» и «Мочегонные средства»):

1) ингибиторы АПФ (*эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл*);

2) β-адреноблокаторы (*метопролол*, *бисопролол*);

3) диуретики (*гидрохлортиазид*, *спиронолактон*);

4) сердечные гликозиды (*дигоксин*, *коргликон*, *строфантин-К*).

При ХСН и ОСН используются *кардиотонические* средства. Они подразделяются на ЛС гликозидной и негликозидной структуры.

Гликозидные кардиотонические средства (сердечные гликозиды)

Сердечные гликозиды (СГ) – ЛС растительного происхождения, специфически избирательно влияющие на сердечную мышцу и обладающие выраженным кардиотоническим действием. Они оказывают прямое действие на миокард, при этом ускоряется и усиливается систола – *положительное инотропное* (*систолическое*) действие, увеличиваются сила и скорость сокращений, ударный и минутный объемы крови, повышается скорость кровотока. Прямое действие СГ на сердечно-сосудистую систему обусловлено их способностью тормозить Na^+, K^+-АТФ-азу – фермент, обеспечивающий энергией активный транспорт ионов Na^+ и K^+ через клеточные мембраны, т.е. нарушать работу натриевого насоса. Следствием этого является повышение внутриклеточного содержания ионов Na^+ (и уменьшение K^+), увеличение поступления в клетки ионов Ca^{2+}, в результате чего усиливается сократимость и возбудимость миокарда (рис. 25).

Сердечные гликозиды проявляют *отрицательное хронотропное* (*диастолическое*) *действие* – удлинение диастолы, что увеличивает интервалы отдыха сердца и урежает ритм сердца. Снижается автоматизм синусного узла. Уменьшение числа сокращений способствует восстановлению энергетических ресурсов миокарда.

Сердечные гликозиды угнетают атриовентрикулярную проводимость, понижают возбудимость водителей ритма синусового узла. В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать полный атриовентрикулярный блок.

В больших дозах СГ повышают автоматизм кардиомиоцитов (повышается автоматизм в волокнах Пуркинье), что может привести к образованию эктопических (дополнительных) очагов возбуждения и появлению дополнительных внеочередных сокращений (экстрасистол).

Диурез под влиянием СГ усиливается, что связано главным образом с общим улучшением кровообращения.

Сердечные гликозиды оказывают также влияние на ЦНС, что сопровождается седативным эффектом.

Применяют СГ при сердечной недостаточности, тахиаритмиях, пороках клапанов сердца, при атеросклеротических изменениях сердечной мышцы, отеках и др.

Сердечные гликозиды повышают силу и уменьшают частоту сокращений миокарда (сокращения становятся более

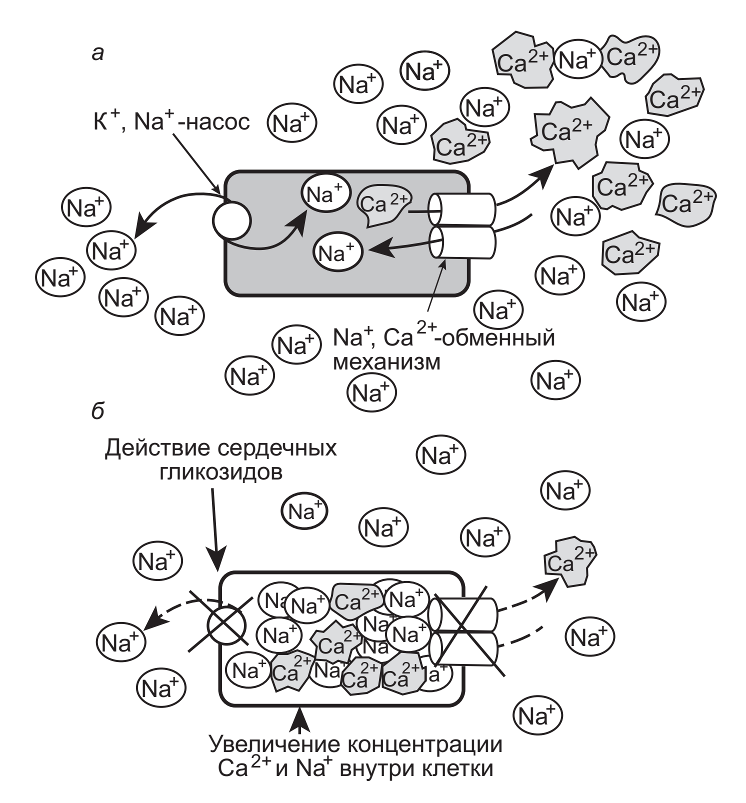


Рис. 25. Действие сердечных гликозидов:
а, *б* – этапы воздействия

сильными и редкими). При этом увеличиваются ударный объем и сердечный выброс, улучшается кровоснабжение и оксигенация органов и тканей, увеличивается почечный кровоток и уменьшается задержка жидкости в организме, снижается венозное давление и застой крови в венозной системе. В результате исчезают отеки, одышка, повышается диурез.

Сердечные гликозиды содержатся в *листьях наперстянки, траве ландыша майского* и *горицвета весеннего, семенах строфанта* и других растениях, а также в яде жаб.

Различия в действии (скорость наступления эффекта и продолжительность действия) отдельных ЛС СГ связаны с особенностями фармакокинетики. После всасывания и поступления в кровь СГ фиксируются в тканях, в том числе в сердечной мышце. Продолжительность действия зависит от прочности

связывания с белками, скорости разрушения и выведения из организма.

Эти факторы определяют способность СГ накапливаться в организме (степень кумуляции).

Лекарственные средства средней продолжительности действия. *Дигоксин* хорошо всасывается при приеме внутрь (70–80%), связывается с белками крови (30–50%). Частично обезвреживается в печени и выводится с мочой и калом в неизмененном виде и в виде метаболитов. Обладает слабой способностью к кумуляции. Применяют при всех формах ОСН и ХСН кровообращения, тахиаритмиях, клапанных пороках.

Для лечения ХСН *дигоксин* применяют в дозах, обеспечивающих стабильную терапевтическую концентрацию в крови (0,8–2 нг/мл) 1–2 раза в сутки. При этом сначала назначают нагрузочную («насыщающую») дозу, а затем малые поддерживающие дозы.

Лекарственные средства *горицвета весеннего* обладают более выраженным седативным действием. Их действие на сердце более слабое.

Используют настой травы горицвета весеннего (1 : 30) в составе *микстуры Бехтерева*, *таблетки «Адонис-бром»*. Кумультативного эффекта не наблюдается. Применяют при сравнительно легких, начальных формах ХСН, а также при сердечных неврозах, сопровождающихся аритмиями, тахикардиями, вегетодистониями.

Лекарственные средства короткого действия. *Уабаин* (*строфантин-G*) состоит из смеси сердечных гликозидов, выделяемых из семян строфанта Комбе. При приеме внутрь не эффективен, так как плохо всасывается из ЖКТ. В 2–3 раза активнее гликозидов наперстянки. Не обладает кумуляцией. Растворы *строфантина* вводят в вену медленно в *изотоническом растворе натрия хлорида* при острых приступах сердечной недостаточности.

Коргликон содержит сумму гликозидов из листьев ландыша. По характеру действия близок к *строфантину*.

Нежелательные реакции ЛС СГ делятся на кардиальные и некардиальные. *Кардиальные* нежелательные реакции связаны с передозировкой сердечных гликозидов, чаще всего проявляются при использовании ЛС наперстянки с выраженной способностью к кумуляции. При этом возникают разнообразные аритмии, связанные с повышенным автоматизмом миокарда — экстрасистолы, брадикардия (вагусное действие) или полный атриовентрикулярный блок.

Некардиальные нежелательные реакции проявляются со стороны других физиологических систем: диспептические нарушения (тошнота, рвота, диарея), нарушение зрения и цветоощущения, утомляемость, аллергические реакции, мышечная слабость.

При развитии интоксикации следует отменить ЛС СГ и назначить их антагонисты. В качестве антагонистов используют *унитиол*, ЛС калия (*калия хлорид*, *калий нормин*, *«Аспаркам»*, *«Панангин»*, поляризующие смеси и др.), так как СГ вызывают снижение содержания ионов калия в миокарде; ЛС, связывающие ионы кальция (*натрия цитрат*). Используют антиаритмическое средство *лидокаин*.

Негликозидные кардиотонические средства

Кроме СГ используются синтетические кардиотонические ЛС негликозидной структуры – *добутамин*, *допамин*. Эти ЛС повышают сократительную активность миокарда и вызывают расширение сосудов. Предназначены для кратковременной терапии острой застойной сердечной недостаточности.

Добутамин – относительно избирательно стимулирует β_1-адренорецепторы миокарда, вследствие чего повышает силу и частоту сердечных сокращений (при этом частота сокращений повышается в меньшей степени). Препарат вводят внутривенно (капельно) при ОСН. Из нежелательных реакций возможны аритмии.

Допамин (*допмин*) – препарат дофамина, который является предшественником норадреналина. *Допамин* стимулирует β_1-адренорецепторы сердца и повышает силу и частоту сердечных сокращений. Кроме того, стимулирует дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек, сосудов внутренних органов. Это действие *допамина* проявляется уже в небольших дозах. В высоких дозах *допамин* стимулирует α_1-адренорецепторы, вызывает сужение периферических сосудов и повышение АД.

Применяют *допамин* при кардиогенном шоке, септическом шоке. Вводят внутривенно капельно. Препарат может вызвать тошноту, рвоту, сужение периферических сосудов, тахикардию, при превышении дозы – аритмии.

Кардиотоническим и седативным действием обладают ЛС *боярышника*, *сердечные капли* (табл. 15).

Таблица 15. **Формы выпуска и способы применения кардиотонических ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Дигоксин (*Digoxinum*)	Таблетки 0,000125; 0,00025	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Строфантин-К (*Strophanthinum-K*)	Ампулы 0,05%; 0,025% раствор – 1 мл	В вену по 1–2 мл медленно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Коргликон (*Corglyconum*)	Ампулы 0,06% раствор – 1 мл	В вену по 1–2 мл медленно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Допамин (*Dopaminum*)	Ампулы 2% раствор – 10 мл, ампулы 4% раствор – 5 мл	Внутривенно медленно по 5 мл или капельно на *растворе глюкозы*

Контрольные вопросы и задания

1. Каков механизм действия СГ? Какие изменения происходят в миокарде и сосудистой системе под влиянием СГ?
2. В чем заключается особенность фармакокинетики *дигоксина*?
3. Что такое кишечно-печеночная циркуляция? Для какого ЛС она характерна?
4. Что такое кумуляция? Как ее учитывают при назначении ЛС?
5. Перечислите нежелательные реакции сердечных гликозидов. Как проводится фармакотерапия интоксикации?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите СГ, применяемые при ОСН.

а) *адонис-бром*;
б) *дигоксин*;
в) *строфантин-К*;
г) *коргликон*.

2. Кумуляция какого ЛС из перечисленных ниже наиболее вероятна?

а) *дофамин*;
б) *строфантин*;
в) *дигоксин*;
г) *адонис-бром*.

3. Какое действие характерно для СГ?

а) учащение ритма сердца;
б) урежение ритма сердца;
в) снижение автоматизма сердца;
г) увеличение автоматизма сердца;
д) увеличение диастолы;
е) уменьшение диастолы.

4. Укажите основные признаки токсического действия СГ.

а) нарушение атриовентрикулярной проводимости;
б) сердечные аритмии;
в) тошнота;
г) рвота;
д) бронхоспазм.

5. Укажите ЛС, применяемые при передозировке СГ.

а) *унитиол*;
б) *коргликон*;
в) *адонис-бром*;
г) *калия хлорид*.

6. Укажите кардиотоническое средство негликозидной природы.

а) *коргликон*;
б) *дигоксин*;
в) *добутамин*;
г) *строфантин-К*.

Антиаритмические средства

Антиаритмические ЛС применяют для устранения или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений, обусловленных изменением хотя бы одной из функций сердца: автоматизма, возбудимости или сократимости с последующим нарушением сократимости. Ритм деятельности сердца зависит от многих параметров, характеризующих функцию миокарда и проводящей системы сердца. Деятельность проводящей системы регулируется Na^+-, K^+-«насосом», участвующим в обмене ионов Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

Физиологическим водителем ритма сердца в норме является *синусный узел*, расположенный в стенке правого предсердия. От синусного узла импульсы передаются на атриовентрикулярный узел, далее на пучок Гиса и его ветви, затем на волокна

Пуркинье. Эти образования представляют собой проводящую систему сердца. По ней импульсы достигают мышечных волокон желудочков, которые синхронно сокращаются (рис. 26).

Электрические свойства миокардиальных клеток характеризует потенциал действия (ПД). Последний определяется функционированием ионных каналов, пропускающих через мембрану кардиомиоцитов строго определенные ионы с определенной скоростью.

Характеристика ионных токов в различные фазы ПД:

• фаза 0 – быстрая деполяризация клеточной мембраны, связанная с быстрым *входящим током ионов* Na^+ через натриевые каналы;

• фаза 1 – короткий начальный период реполяризации, вызванный в основном *выходящим из клетки током ионов* K^+;

• фаза 2 – период медленной реполяризации, обусловленный в основном *медленным движением ионов* Ca^+ внутрь клетки через кальциевые каналы.

В период между фазой 0 и до окончания фазы 2 и в начальный период фазы 3 клетки не отвечают на возбуждающие стимулы (абсолютный рефрактерный период). В этот отрезок времени даже достаточно сильный стимул не вызывает распространение возбуждения. Период, в течение которого не удается вызвать распространяющееся возбуждение, определяют как эффективный рефрактерный период (ЭРП);

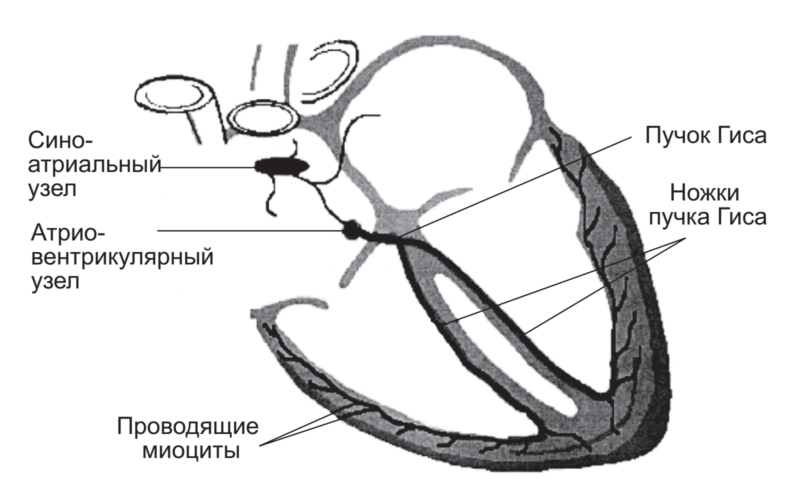


Рис. 26. Строение проводящей системы сердца

• фаза 3 – период *быстрой реполяризации*, во время которой ионы K^+ перемещаются из клетки;

• фаза 4 – полная реполяризация, или потенциал покоя. Во время этой фазы ионы K^+ поступают внутрь клетки, а ионы Na^+ и Ca^+ перемещаются из клетки (рис. 27).

В зарождении потенциала действия миокарда основную роль играет быстрый входящий ток ионов Na^+, возникающий при поступлении импульса.

Активирующее (ускоряющее) влияние на медленную деполяризацию мембраны, возникновение импульса и связанные с этим процессом функции миокарда (автоматизм, проводимость, возбудимость, сократимость) оказывает *симпатическая иннервация* (через β_1-адренорецепторы); тормозит автоматизм синусного узла и атриовентрикулярную проводимость, ослабляет сократимость предсердий – *парасимпатическая иннервация* (через M_2-холинорецепторы).

В основе патогенеза разнообразных тахиаритмий лежат два самостоятельных механизма или их сочетание:

• нарушения *образования импульсов* в результате возросшего автоматизма. С этим механизмом может быть связано появление предсердных и желудочковых экстрасистолий, пароксизмальной тахикардии, фибрилляции желудочков;

• нарушения *проведения импульсов*. По такому типу возникают пароксизмальная тахикардия предсердий, трепетание предсердий, пароксизмальная тахикардия желудочков.

Наиболее общими непосредственными причинами нарушений ритма являются местные нарушения электролитного обмена (дефицит ионов K^+ и Mg^{2+}, избыток Na^+ и Ca^{2+}), воз-

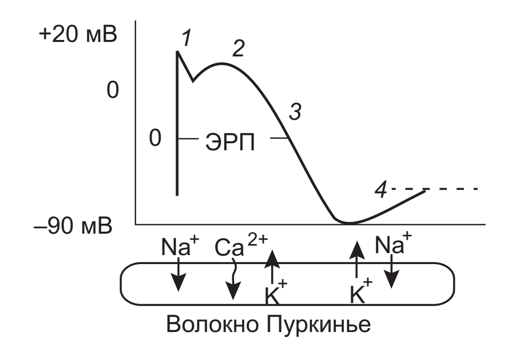


Рис. 27. Потенциал действия волокна Пуркинье:
1–4 – фазы потенциала действия; ЭРП – эффективный рефрактерный период

никающие в миокарде под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, токсического повреждения, повышения тонуса симпатической иннервации, избытка гормонов щитовидной железы и др.

Противоаритмические средства, применяемые при тахиаритмиях. По механизму действия выделяются несколько классов.

Лекарственные средства I класса – мембраностабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов). Основной механизм действия – селективное блокирование натриевых каналов. Это приводит к снижению максимальной скорости деполяризации и удлинению рефрактерного периода предсердий и желудочков и прерыванию волны повторного входа возбуждения.

Несмотря на то что все антиаритмические ЛС I класса имеют принципиально общий механизм действия (блокада быстрых натриевых каналов), они различаются между собой выраженностью влияния на ПД и рефрактерный период, что и лежит в основе их подразделения на подклассы: ЛС *класса Ia* умеренно удлиняют ПД и рефрактерный период, *класса Ib* – не влияют на ПД или укорачивают его, *класса Ic* – не влияют на рефрактерный период и замедляют проведение.

Класс Ia: *прокаинамид* (*новокаинамид*) по химическому строению близок к новокаину, оказывает местноанестезирующее действие. Способен понижать возбудимость и проводимость миокарда, меньше влияет на сократительную способность миокарда. Оказывает сосудорасширяющее действие, вызывая гипотензию. Раствор *новокаинамида* вводится внутривенно для купирования желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Нежелательные реакции: головокружение, общая слабость, нарушение вкуса, горечь во рту. При быстром внутривенном введении возможен коллапс.

Класс Ib: ЛС подгруппы *лидокаина* (*лидокаин*, *фенитоин*) применяются при желудочковых аритмиях, в том числе у больных инфарктом миокарда. *Лидокаин* переносится хорошо, но возможны нежелательные реакции: нарушения со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания, судорожные реакции), артериальная гипотензия. *Фенитоин* также обладает противосудорожным действием.

Класс Ic: *пропафенон* (*ритмонорм*, *пропанорм*), *этацизин* действуют на все отделы сердца. Их обычно назначают при

желудочковых и наджелудочковых аритмиях при неэффективности других ЛС 2–4 раза в сутки. Вызывают аритмогенные эффекты.

Лекарственные средства II класса – β-адреноблокаторы. β-Адреноблокаторы оказывают антиаритмическое действие вследствие блокады соответствующих рецепторов миокарда и устраняют влияние симпатичекой иннервации. Они угнетают автоматизм синусового узла, снижают скорость проведения возбуждения, увеличивают соотношение между длительностью рефрактерного периода и сердечного цикла. Их антиаритмическое действие связано с изменением фазы 4 ПД.

Антиаритмический эффект ЛС вызывают в меньших дозах, чем антиангинальный и гипотензивный эффекты.

Наиболее выраженный антиаритмический клинический эффект отмечен при назначении β-адреноблокаторов без внутренней адреномиметической активности (*пропранолол*, *тимолол*, *атенолол*). При их сочетании с другими антиаритмическими ЛС необходима особая осторожность.

В качестве антиаритмических средств β-адреноблокаторы назначают при синусовой тахикардии любого генеза (кроме тахикардии при интоксикации сердечными гликозидами), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмальной мерцательной аритмии. Менее эффективны они при желудочковой экстрасистолии (см.: «Адреноблокирующие средства»).

Лекарственные средства III класса – средства, удлиняющие потенциал действия миокарда. *Амиодарон* (*кордарон*, *амиокордин*) – ЛС смешанного действия. Увеличивает продолжительность потенциала действия миокарда, снижает автоматизм, возбудимость, замедляет АВ. Блокирует калиевые, а также кальциевые и натриевые каналы, обладает β-адреноблокирующим действием. Урежает частоту сердечных сокращений и снижает потребность миокарда в кислороде. Уменьшает сопротивление коронарных артерий и увеличивает коронарный кровоток. Применяют при сочетании стенокардии с нарушением ритма сердца, желудочковых и наджелудочковых тахикардиях. Применяются различные схемы лечения.

Нежелательные реакции: тошнота, тяжесть в желудке, брадикардия, аллергические кожные реакции, фиброзные изменения в легких, нарушение функции печени, фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной железы (за счет содержания йода в структуре, является аналогом тиреоидных

гормонов), пигментация кожных покровов. Обладает выраженной кумуляцией.

Противопоказания: брадикардия, АВ-блокада, гипо- или гипертиреоз, гипотензия, повышенная чувствительность к йоду, беременность, лактация.

Сходным механизмом противоаритмического действия обладает симпатолитик *бретилий* (*орнид*). Его используют при тяжелых желудочковых тахикардиях. Может вызвать тяжелую гипотензию.

Соталол (*соталекс*, *биосотал*, *соритмик*) обладает выраженным β-адреноблокирующим действием, однако в отличие от истинных β-адреноблокаторов удлиняет ПД кардиомиоцитов. *Соталол* оказывает выраженное антиангинальное действие, а также умеренно угнетает сократимость миокарда.

Лекарственные средства IV класса — антагонисты кальция. Блокируют *медленные кальциевые каналы* и нарушают поступление ионов Ca^{2+} в волокна сердца, при этом угнетают автоматизм синусного узла и АВ-проводимость. При наджелудочковых тахикардиях (экстрасистолии, мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии) применяются производные фенилалкиламина (*верапамил*), бензотиазепина (*дилтиазем*) (см.: «Антигипертензивные средства) (рис. 28).

Вспомогательные ЛС. ЛС калия – *калия оротат*, *калия хлорид*, комбинированные лекарственные средства, содержащие калия и магния аспарагинаты *«Аспаркам»*, *«Панангин»*, применяются при тахиаритмиях, связанных с дефицитом калия (экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии), при передозировке сердечных гликозидов и др. Ионы калия оказывают угнетающее влияние на автоматизм, проводимость и сократимость волокон сердца. Лекарственные средства калия быстро выводятся почками, поэтому их назначают 4—5 раз в сутки. Противопоказаны при нарушении выделительной функции почек.

Сердечные гликозиды (*дигоксин*) применяют при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии.

Аденозин используется исключительно для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Назначается в мышцу.

Противоаритмической активностью обладают ЛС магния — *магния аспарагинат*, *магния оротат* (*магнерот*), *магне-*B_6, *кардимаг*, *магнелек*. Они особенно эффективны при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с гипомагниемией.

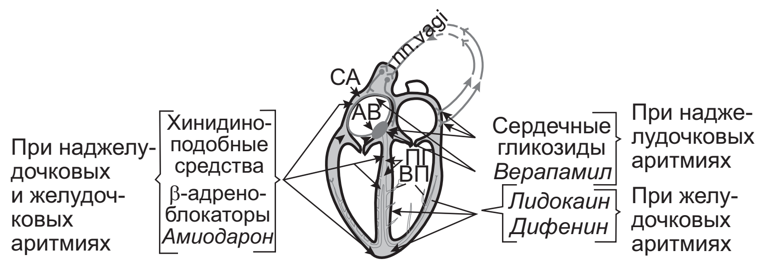


Рис. 28. Основная направленность действия противоаритмических средств

Противоаритмические средства, применяемые при брадиаритмиях. При брадиаритмиях назначают ЛС, повышающие возбудимость и проводимость сердца.

β_1-Адреностимуляторы, α-, β-адреностимуляторы возбуждают β_1-адренорецепторы миокарда, улучшают атриовентрикулярную проводимость. Их используют при АВ-блокадах различной природы (см.: «Адреностимулирующие средства»).

М-холиноблокаторы угнетают М-холинорецепторы проводящей системы миокарда и применяются при брадикардии, для ее профилактики и при блокадах сердца (*атропин*) (табл. 16).

Таблица 16. **Формы выпуска и способы применения антиаритмических ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Прокаинамид (*Procainamidum*)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–3 таблетки 4–6 раз в сутки
Амиодарон (*Amiodaronum*)	Таблетки 0,2 Ампулы 5% раствор – 3 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки В вену по 5–7 мл
Верапамил (*Verapamilum*)	Таблетки 0,04; 0,08; 0,16 Ампулы 0, 25% раствор – 2 мл	По 1–2 таблетки 1–4 раза в сутки В вену медленно или капельно на *растворе глюкозы*
Дилтиазем (*Diltiazemum*)	Таблетки 0,03; 0,06; 0,09; 0,18	По 1 таблетке 1–3 раза в сутки (до еды)
Калия оротат (*Kalii orotas*)	Таблетки 0,1; 0,5	По 1/2 – 1 таблетке 2–3 раза в сутки
«Аспаркам» (*«Asparcamum»*)	Ампулы 5 мл; 10 мл Официнальные таблетки	В вену медленно или капельно на *растворе глюкозы* По 1 таблетке 3 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию противоаритмических средств.

2. В чем заключается механизм действия мембраностабилизирующих противоаритмических средств. Каково их влияние на ионный обмен в миокарде?

3. Охарактеризуйте фармакодинамику *амиодарона*, нежелательные реакции.

4. Каковы особенности действия на сердце антагонистов кальция? Дайте их классификацию и укажите, в чем их различие.

5. Когда применяются лекарственные средства калия?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите противоаритмические средства.

а) *лидокаин*;
б) *папаверин*;
в) *прокаинамид*;
г) *дибазол*.

2. В чем заключается механизм противоаритмического действия *атенолола*?

а) блокада β_2-адренорецепторов;
б) стимуляция β_2-адренорецепторов;
в) блокада β_1-адренорецепторов;
г) стимуляция β_1-, β_2-адренорецепторов.

3. К антагонистам кальция относятся все перечисленные ЛС, кроме:

а) *анаприлина*;
б) *кордипина*;
в) *верапамила*;
г) *дилтиазема*.

4. Какая нежелательная реакция не характерна для *верапамила*?

а) брадикардия;
б) тахикардия;
в) аллергические реакции.

5. Какие из перечисленных ЛС применяют при гипокалиемии?

а) *этацизин*;
б) *верапамил*;
в) *аспаркам*;
г) *панангин*.

6. В каких случаях эффективно применение *лидокаина*?

а) только при наджелудочковых аритмиях;
б) только при желудочковых аритмиях;
в) как при желудочковых, так и при наджелудочковых аритмиях.

7. При атриовентрикулярной блокаде применяются:

а) *допамин*;
б) *анаприлин*;
в) *эфедрин*;
г) *атропин*;
д) *атенолол*.

8. Укажите нежелательные реакции *амиодарона*.

а) брадикардия;
б) отложение микрокристаллов в роговице;
в) пигментация кожи;
г) бессонница.

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

Коронарные сосуды сердца обеспечивают миокард кислородом и питательными веществами. Недостаточное поступление кислорода через эти сосуды очень быстро вызывает ослабление сокращений и нарушение сердечной деятельности. Недостаток кислорода может возникнуть или из-за уменьшения доставки его с кровью, или в результате резкого увеличения потребления кислорода миокардом.

Коронарное кровообращение ухудшается в основном в результате атеросклероза коронарных артерий и спазма сосудов сердца. В любом случае уменьшается просвет этих артерий и нарушается коронарный кровоток.

Антиангинальные средства

Уменьшение коронарного кровотока приводит к ухудшению кровоснабжения миокарда, его гипоксии и к развитию ИБС. В настоящее время основными факторами риска ИБС являются повышенное АД, курение, повышенный уровень холестерина в крови. Самыми распространенными тяжелыми клиническими формами ИБС считаются стенокардия и инфаркт миокарда.

Стенокардия – это приступообразно возникающая боль в области сердца. Впервые клинику стенокардии описал У. Геберден в 1768 г., назвав ее *angina pectoris*, что в переводе на русский язык означает «грудная жаба», «стеснение в груди», «грудное сжатие». Пациенты жалуются на боль за грудиной или ощущение давления, стеснения в этой области. Боль может иррадировать в левое плечо и руку. Эти ощущения кратковременные, продолжаются 1–5 мин, реже до 10 мин. Приступу стенокардии предшествует физическое или эмоциональное напряжение (стенокардия напряжения). Приступ может быть обусловлен как отрицательными, так и положительными эмоциями. Но встречается стенокардия покоя, возникающая без явных провоцирующих факторов.

Особый вариант стенокардии был описан М. Принцметалом в 1959 г. Приступы возникают в покое, внезапно, чаще ночью, вследствие спазма коронарных артерий. Спазмы сосудов могут возникать рефлекторно при различных воздействиях (болевое или холодовое раздражение, заболевания внутренних органов).

Приступ стенокардии может привести к развитию инфаркта миокарда. Для быстрого прекращения (купирования) приступов стенокардии, а также для их предупреждения используют антиангинальные средства.

Антиангинальные средства – это ЛС, предупреждающие или купирующие приступы стенокардии и приводящие к соответствию кровоснабжения миокарда его потребностям. Их классификация связана с антиангинальным действием:

- снижают потребность миокарда в кислороде β-адреноблокаторы, *ингибиторы if-каналов синусного узла*, ингибиторы АПФ;
- увеличивают доставку кислорода к миокарду коронарорасширяющие средства;
- обеспечивают два эти механизма одновременно антагонисты кальция и органические нитраты.

Кроме того, при лечении стенокардии используются *кардиопротекторные средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии*.

α-, β-Адреноблокаторы. *Карведилол* обладает неселективным адреноблокирующим действием. Метаболизируется в печени, его метаболиты обладают выраженным антиоксидантным действием. Применяется 1–2 раза в сутки при разных формах стенокардии. Переносится хорошо, иногда возможны гипотензия, нарушение мочеиспускания, импотенция.

β-Адреноблокаторы ограничивают адренергическую иннервацию сердца, что обеспечивает уменьшение потребности

миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, систолического АД и сократимости (см.: «Адреноблокирующие средства»). Они уменьшают частоту приступов и являются средствами для профилактики приступов ИБС, снижают риск инфаркта миокарда. β-Адреноблокаторы используются для лечения стенокардии напряжения и противопоказаны при вазоспастической стенокардии (Принцметала).

Ингибитор if-каналов. *Ивабрадин* (*кораксан*, *бравадин*, *раеном*, *ивакард*) избирательно блокирует *if*-каналы синусного узла, контролирующие спонтанную диастолическую деполяризацию в синусном узле и регулирующие частоту сердечных сокращений. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде. Применяется для лечения стабильной стенокардии при непереносимости β-адреноблокаторов 2 раза в сутки утром и вечером во время приема пищи.

Ингибиторы АПФ и другие средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Назначаются в постинфарктном периоде. Они способны снижать потребность миокарда в кислороде и существенно тормозить ремоделирование миокарда (см.: «Антигипертензивные средства»).

Органические нитраты. Различают три группы нитратов: группа *тринитроглицерина*; группа *изосорбида динитрата*; группа *изосорбида-5-мононитрата*.

Основной механизм действия состоит в том, что данные ЛС являются поставщиками оксида азота (NO) в стенки сосудов, что приводит к расслаблению и расширению последних. Нитраты расширяют периферические сосуды (преимущественно вены), в результате уменьшается венозный возврат к сердцу (снижается преднагрузка на сердце).

Расширяя артериальные сосуды, нитраты уменьшают общее периферическое сопротивление и АД (снижает постнагрузку на сердце). Снижение пред- и постнагрузки на сердце приводит к уменьшению работы сердца и, следовательно, его потребности в кислороде.

Кроме того, *нитроглицерин* расширяет крупные коронарные сосуды, устраняет спазм сосудов и стимулирует коллатеральное кровообращение, перераспределяя коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка (увеличивает доставку кислорода) (рис. 29).

Тринитроглицерин (*нитроглицерин*, *нитрокор*) используется для купирования острого приступа стенокардии. При приеме

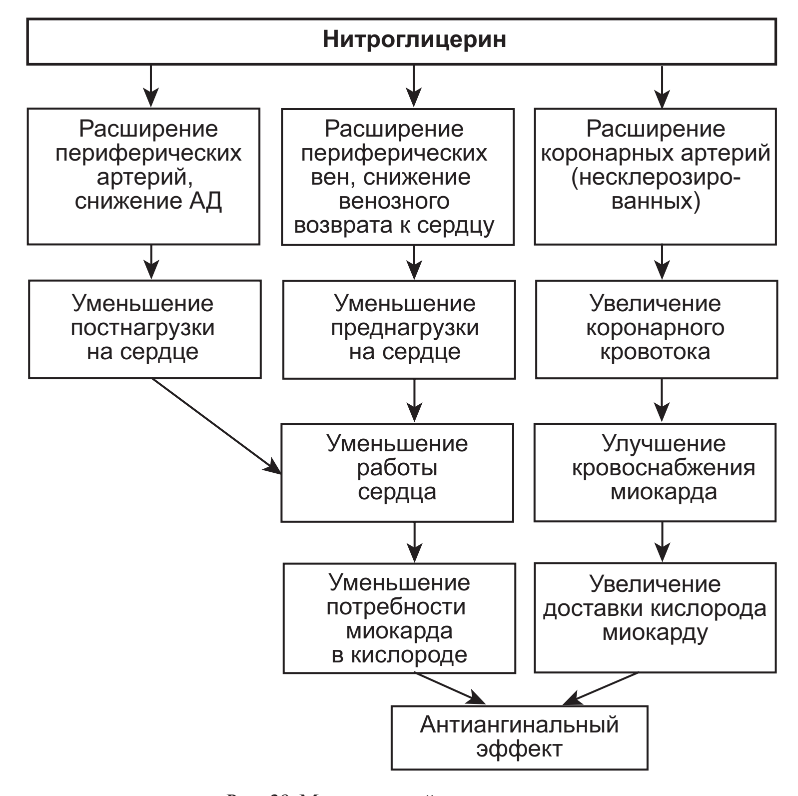


Рис. 29. Механизм действия нитратов

1 таблетки под язык в крови *нитроглицерин* определяется уже через 1–2 мин, а максимальная концентрация достигается через 5 мин. Длительность действия – до 30 мин.

Обладая липофильностью, *нитроглицерин* практически полностью всасывается через слизистые оболочки ротовой полости и при сублингвальном введении быстро поступает в системный кровоток. При приеме внутрь *нитроглицерин* хорошо всасывается, но в значительной степени метаболизируется в печени («эффект первого прохождения» через печень), с белками плазмы крови *нитроглицерин* связывается на 60%; выводится почками.

Нежелательные реакции *нитроглицерина* – сильная головная боль, гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение, возможны покраснение лица, ощущение жара.

При возникновении ангинозных болей необходимо прекратить физическую нагрузку, занять положение сидя (предупреждая развитие обморока) и положить 1 таблетку *нитроглицерина* под язык. При отсутствии эффекта через 5 мин можно положить вторую таблетку *нитроглицерина*, затем третью (но не более 3 таблеток за 15 мин). При этом приступ стенокардии должен купироваться. Кроме сублингвальных таблеток *нитроглицерина* при приступе используют дозированный аэрозоль под язык (*Нитро-минт*, *Нитроспрей*), а также ЛС *изосорбида динитрата* под язык и в аэрозолях, таблетки *молсидомина* под язык (при аллергии на нитраты). Как средства рефлекторного действия применяют *валидол* под язык, *корвалол*. Они могут облегчить боль в области сердца, но не купируют истинный приступ стенокардии.

Нежелательные реакции *нитроглицерина* связаны в основном с его сосудорасширяющим действием. При приеме под язык возможно покраснение лица, ощущение жара, из-за расширения и пульсации сосудов головного мозга возникает головная боль, иногда очень сильная, особенно выражена после первых приемов ЛС. Для уменьшения головной боли рекомендуется одновременно назначать *валидол*, ЛС с ментолом, которые повышают тонус вен, а также болеутоляющие средства (*анальгин* и др.). Снижение АД, характерное для действия *нитроглицерина*, может сопровождаться головокружением, шумом в ушах. В случае передозировки *нитроглицерина* возможны сосудистый коллапс и обморок.

При длительном непрерывном приеме *нитроглицерина* к нему развивается толерантность (привыкание), проявляющаяся в уменьшении продолжительности и выраженности лечебного эффекта. Уменьшаются также нежелательные реакции (в первую очередь головная боль). Полагают, что развитие толерантности связано с истощением тиоловых соединений (-SH-групп), которые участвуют в метаболизме *нитроглицерина*. Для восстановления чувствительности необходим 10–12-часовой интервал на протяжении суток, свободный от приема *нитроглицерина*. При резком прекращении приема *нитроглицерина* возможно развитие *синдрома отмены*, который может проявляться приступами стенокардии.

Противопоказания к применению: повышенное внутричерепное давление, геморрагический инсульт, глаукома, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда с низким давлением.

ЛС нитроглицерина пролонгированного действия выпускаются в виде таблеток и капсул. Продолжительность действия этих форм составляет 4–8 часов. Принимают их внутрь. К ним относятся *нитрогранулонг*. Биодоступность его составляет не более 10% по сравнению с *нитроглицерином*, принимаемым сублинвально. Доза и схема лечения устанавливаются индивидуально.

Изосорбида динитрат выпускается в виде аэрозолей для введения в полость рта, растворов для внутривенного введения *изо-мик*. ЛС *изосорбида динитрата* обладают сходным с *нитроглицерином* эффектом, но по силе действия уступают ему. Применяются при остром инфаркте миокарда, острой левожелудочковой сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии. Противопоказаны при коллапсе и выраженной гипотонии.

Изосорбида-5-мононитрат — это фармакологически активный метаболит *изосорбида динитрата*, не метаболизируется в печени. Метаболизм происходит в почках, поэтому эти ЛС можно назначать больным с заболеваниями печени. Выпускаются в таблетках и капсулах пролонгированного действия по 20, 40, 60 мг, назначаются 1–2 раза в сутки: *монокапс*, *моносан*.

Нежелательные реакции нитратов длительного действия (головная боль, гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение) выражены в меньшей степени, чем у *нитроглицерина*.

Нитаргал является венозным вазодилататором, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, оказывает коронарорасширяющее действие, понижает давление в малом круге кровообращения. Применяют в комплексном лечении при стабильной стенокардии. Нельзя резко отменять препарат.

Антагонисты кальция. Несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой при стенокардии может быть ликвидировано путем как увеличения доставки кислорода, так и уменьшения потребности миокарда в нем. Антагонисты кальция действуют на оба эти механизма. Понижение потребности миокарда в кислороде осуществляется в результате уменьшения постнагрузки путем расширения сосудов, уменьшения работы миокарда и снижения частоты сердечных сокращений ЛС групп *верапамила* и *дилтиазема*, у которых более выражено влияние на миокард. Увеличение доставки кислорода к миокарду достигается улучшением и увеличением

коронарного кровотока путем вазодилатации, предотвращением коронарных спазмов. Более выражена сосудорасширяющая активность у производных *дигидропиридина* (*амлодипин*). Применяется по 1 таблетке 1 раз в сутки. У больных стабильной стенокардией препарат снмжает частоту приступов стенокардии и потребления *нитроглицерина* и других нитратов.

Нежелательные реакции: головная боль, головокружение, периферические отеки, сердцебиение.

Кроме того, кальциевые антагонисты повышают устойчивость клеток миокарда к ишемии и обладают антиагрегантным действием (см.: «Антигипертензивные средства»).

Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов Na^+ в клетки миокарда, что ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов Ca^{2+}. Это способствует расслаблению миокарда. ЛС снижает частоту приступов стенокардии и потребление ЛС *нитроглицерина*. Во время лечения *ранолазином* развитие толерантности не происходит. После резкого прекращения приема *ранолазина* приступы не прекращаются. Нежелательные реакции: головная боль, головокружение.

Коронарорасширяющие средства. Это антиангинальные средства, улучшающие кровоснабжение миокарда за счет расширения коронарных сосудов. Применяются при вазоспастической стенокардии. К препаратам с нитратоподобным действием относится *никорандил* (*икорел*), который сочетает несколько механизмов действия: высвобождение NO и дополнительный сосудорасширяющий эффект за счет активации калиевых каналов. Препарат снижает тонус артерий и вен, расширяет коронарные сосуды. Применяют при стенокардии, артериальной гипертензии 1—3 раза в сутки.

Молсидомин (*сиднофарм*, *диласидом*) представляет собой пролекарство, которое после метаболизма в печени превращается в два метаболита, которые высвобождают NO. Назначают для предупреждения приступов стенокардии от 3 до 6 раз в сутки. При плохой переносимости *нитроглицерина* его используют и для купирования приступов в таблетках по 2 мг под язык. Эффективен при длительном применении, так как к нему не развивается толерантность, хорошо сочетается с β-адреноблокаторами и антагонистами кальция.

Дипиридамол улучшает кровоток в мелких сосудах и тормозит агрегацию тромбоцитов. *Дипиридамол* применяют только при вазоспастической форме стенокардии. При атеросклерозе

коронарных сосудов препарат может ухудшить кровоснабжение ишемизированных тканей вследствие возникновения «синдрома обкрадывания». При этом расширение непораженных атеросклерозом мелких сосудов будет более выраженным, чем в ишемизированном участке, где мелкие коронарные сосуды уже расширены максимально (вследствие реакции на гипоксию). Это перераспределяет коронарный кровоток в непораженные участки миокарда и уменьшает поступление кислорода в зону ишемии.

К коронарорасширяющим средствам относят также *валидол* (25–30% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты). Препарат оказывает рефлекторное действие. Выпускают в капсулах или таблетках, принимают сублингвально для облегчения приступов стенокардии при легких формах заболевания. Ментол раздражает рецепторы слизистой оболочки в подъязычной области, что может вызвать рефлекторное расширение коронарных сосудов. *Валидол* оказывает слабое и непостоянное действие при стенокардии.

Кардиопротекторные средства. Данные ЛС оказывают непосредственное влияние на метаболические процессы в миокарде, устраняя их нарушения, возникающие при ишемии. Эти ЛС действуют на клеточном уровне, оптимизируя нарушенный энергетический метаболизм кардиомиоцитов, и позволяют сохранить нормальную сократительную способность миокарда.

Триметазидин (*предуктал*, *предуктрим*, *кардуктал*, *тризидин М*, *ребастен*) стимулирует синтез АТФ, обладает антигипоксическим, цитопротекторным действием в отношении кардиомиоцитов. *Триметазидин* сокращает часчтоту приступов стенокардии, уменьшает потребность в приеме нитратов. Применяют 2–3 раза в сутки. *Триметазидин* сокращает частоту приступов стенокардии, уменьшает потребность в приеме нитратов.

Мельдоний (*милдронат*, *милдрокард*, *неомилдронат*, *кардионат*) восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках миокарда, предупреждает нарушение транспорта АТФ, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения, оказывает также тонизирующее действие. Применяется в составе комплексной терапии ИБС. Доза и кратность приема устанавливаются индивидуально.

Тиотриазолин обладает антиишемической, мембраностабилизирующей, антиангинальной и антиоксидантной активностью, тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, а также печени. Уменьшает частоту и длительность ангинозных приступов. Применяется 3–4 раза в сутки.

«Кратал» – комбинированное ЛС, содержащее аминокислоту таурин и экстракт плодов боярышника. Улучшает кровоснабжение и функциональное состояние миокарда.

«Инокардин» содержит *L*-аргинин и инозин. Улучшает коронарное кровообращение и энергетический метаболизм миокарда в условиях гипоксии. Является источником образования NO. Применяется внутрь в порошке после еды.

Кокарбоксилаза, *аденозинфосфорная кислота* (*АТФ*, *фосфаден*, *фосфобион*), *инозин* (*рибоксин*) стимулируют обменные и энергетичексие процессы в миокарде. Входят в состав комбинированных ЛС *«Кокарнит»*, *«Кардонат»*, применяемых в составе комбинированной терапии ИБС.

Коэнзим G10 (*убихинон*) является жирорастворимым веществом, которое находится в митохондриях. В них синтезируется энергия для всего организма. *Убихинон* поставляет в организм кислород и наделяет силой мышцы, которым приходится работать больше всего, в том числе и сердечную мышцу. Применяется в таблетках, капсулах. Дозировка зависит от возраста. Можно применять для профилактики заболеваний и повышения жизненного тонуса.

Антиагрегантные средства. Лечение стенокардии должно сопровождаться антиагрегантной терапией для профилактики тромбообразования. Наиболее используемым антиагрегантом является *ацетилсалициловая кислота* (*кардиомагнил*, *аспирин-кардио*, *аспикард*), которая назначается в дозах 75–325 мг в сутки. В таких дозах она через циклоогсигеназу (ЦОГ-1) угнетает синтез тромбоксана и тормозит агрегацию тромбоцитов. Используется также *клопидогрель* (*плавикс*, *клопилет*).

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда возникает вследствие резкого нарушения кровотока в каком-либо участке миокарда (тромбоз, закрытие просвета артерии в результате атеросклероза и др.). На фоне ишемии развивается некроз участка миокарда с последующим образованием рубца. Инфаркт миокарда в остром периоде

обычно сопровождается очень сильными болями в области сердца, которые не купируются *нитроглицерином*, аритмиями.

Медикаментозное лечение больных с неосложненным инфарктом миокарда должно быть направлено на купирование болевого синдрома, профилактику и лечение нервно-психических расстройств, восстановление коронарного кровотока и ограничение зоны некроза.

Для *купирования боли* используют наркотические анальгетики (*морфин, тримеперидин* и др.), метод нейролептанальгезии, средства для наркоза (*закись азота*).

У больных острым инфарктом миокарда развивается гиперкоагуляционный синдром с повышением активности прокоагулянтов, тем самым создаются условия для возникновения тромбозов. Поэтому проводится тромболитическая терапия — вводят активаторы фибринолиза: *стрептокиназу*, *тканевой активатор плазминогена* (*ТАП*) или *тенектеплазу* с последующим назначением *гепарина* и непрямых антикоагулянтов (*варфарин* и др.).

Ограничить зону некроза способны *нитраты*, β-*адреноблокаторы* и *антагонисты кальция* (в вену). Для профилактики и лечения нервно-психических расстройств применяют транквилизаторы и нейролептики.

Назначают также *ацетилсалициловую кислоту* в качестве антиагреганта.

Сердечные аритмии купируют *лидокаином* (2—10% раствор в вену).

В случае снижения АД до критических значений используют α-адреномиметики – *мезатон*, при кардиогенном шоке вводят *дофамин* (табл. 17).

Таблица 17. **Формы выпуска и способы применения ЛС, применяемых при нарушении коронарного кровообращения**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Тринитроглицерин (*Trinitroglycerinum*)	Таблетки 0,0005 Капсулы 0,0005; 0,001	Под язык по 1 таблетке при приступе Под язык по 1 капсуле при приступах
Нитроджект (*Nitrojectum*)	Ампулы 0,1% раствор *нитроглицерина* — 15 мл; 10 мл; 25 мл	В вену 0,01% раствор капельно на *0,9% растворе натрия хлорида*
Изосорбида динитрат (*Isosorbidi dinitras*)	Ампулы 0,1% раствор — 10, 50 мл	В вену 0,01% раствор капельно на *0,9% растворе натрия хлорида*

Окончание табл. 17

1	2	3
Изосорбида мононитрат (*Isosorbidi mononitras*)	Таблетки 0,01; 0,02; 0,04; 0,06 Таблетки (капсулы) ретард – 0,04; 0,05; 0,06; 0,08	По 1 таблетке 2 раза в сутки По 1 таблетке (капсуле) 1 раз в сутки утром (не разжевывая)
Молсидомин (*Molsidominum*)	Таблетки 0,002; 0,004; 0,008	Под язык по 1 таблетке при приступах. По 1 таблетки внутрь 2–3 раза в сутки
Дипиридамол (*Dipyridamolum*)	Таблетки 0,025; 0,075 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В мышцу по 2 мл
Тиотриазолин (*Thiotriazolinum*)	Таблетки 0,1 Ампулы 2,5% раствор – 4 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В вену капельно, в мышцу по 2–4 мл

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключается механизм антиангинального действия нитратов? Каково значение NO для сосудов?
2. Опишите принцип купирования приступа стенокардии с помощью ЛС.
3. Какие лекарственные формы *нитроглицерина* применяются для профилактики приступов ангинозных болей?
4. Назовите нежелательные реакции *нитроглицерина*.
5. Объясните механизм антиангинального действия β-адреноблокаторов, антагонистов кальция.
6. Каковы особенности действия и применения *молсидомина* и других коронарорасширяющих средств?
7. В чем заключается необходимость применения антиагрегантов и кардиопротекторов в комплексном лечении стенокардии?
8. Охарактеризуйте использование различных ЛС при инфаркте миокарда.
9. Каковы особенности тромболитической терапии при инфаркте миокарда?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Назовите ЛС для купирования приступа стенокардии.

а) *нитрогранулонг*; в) *прокаинамид*;
б) *нитроглицерин*; г) *валидол*.

2. Укажите ЛС для профилактики приступов стенокардии:

а) *анаприлин*; в) *верапамил*;
б) *нитроглицерин*; г) *нитро-минт*.

3. К подгруппе нитроглицерина относят все перечисленные ЛС, кроме:

а) *нитрогранулонг*; в) *изо-мик*;
б) *нитрокор*; г) *нитроджект*.

4. Укажите механизм антиангинального действия *метопролола*.

а) усиливает коронарный кровоток;
б) снижает сопротивление сосудов;
в) снижает сердечный выброс;
г) снижает потребность миокарда в кислороде.

5. Какие ЛС используют при остром инфаркте миокарда?

а) *валидол*; г) *фентанил*;
б) *дигоксин*; д) *морфин*.
в) *гепарин*;

6. Что используется для профилактики тромбообразования при ИБС?

а) *валидол*; г) *клопилет*;
б) *нитроглицерин*; д) *аспирин*.
в) *дилтиазем*;

7. Какие группы ЛС одновременно уменьшают потребность сердца в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду?

а) β-адреноблокаторы;
б) нитраты;
в) блокаторы кальциевых каналов;
г) коронарорасширяющие средства.

8. Укажите параметры, характерные для *нитроглицерина* (таблетки, капсулы, раствор для приема под язык).

а) применяется для купирования приступа стенокардии;
б) действует через 2—3 мин;

в) продолжительность действия около 4 ч;
г) продолжительность действия около 30 мин.

9. Укажите нежелательные реакции *нитроглицерина*.

а) тахикардия;
б) брадикардия;
в) головная боль, головокружение;
г) снижение АД (вплоть до коллапса);
д) бронхоспазм.

Мочегонные средства (диуретики)

Мочегонные средства (диуретики и салуретики) влияют на водно-солевой обмен, усиливая выделение почками воды и солей.

Почка имеет сложное строение и состоит из микроскопических образований – нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, расположенного в капсуле Шумлянского – Боумена, где происходит фильтрация плазмы крови и образование первичной мочи. Она поступает в канальцы, где подвергается реабсорбции (обратному всасыванию) в кровь. Этот процесс идет с участием ряда ферментов (карбоангидраза), гормонов (альдостерон, вазопрессин). В канальцах происходят секреторные процессы, в результате которых образуются некоторые метаболиты и вторичная моча, которая выделяется из организма в количестве 1,5–1,8 л/сут.

Мочегонные средства (диуретики) действуют на разные отделы нефрона и процессы, происходящие в них (рис. 30). Чаще всего они уменьшают канальцевую реабсорбцию воды. Одним из главных факторов в действии мочегонных средств является выделение из организма солей (в основном натрия), поэтому их называют *салуретиками*.

Мочегонные средства значительно различаются по силе блокирующего действия на транспорт натрия и, следовательно, по выраженности диуретического эффекта. Эти различия определяются локализацией и механизмом их действия.

Выделяют три группы мочегонных средств по силе действия:

- «мощные», или сильные, диуретики: *маннитол*, *фуросемид*, *торасемид*;
- умеренные, или средней силы: *гидрохлортиазид*, *клопамид*, *индапамид*;
- слабые мочегонные средства: *ацетазоламид*, *спиронолактон*.

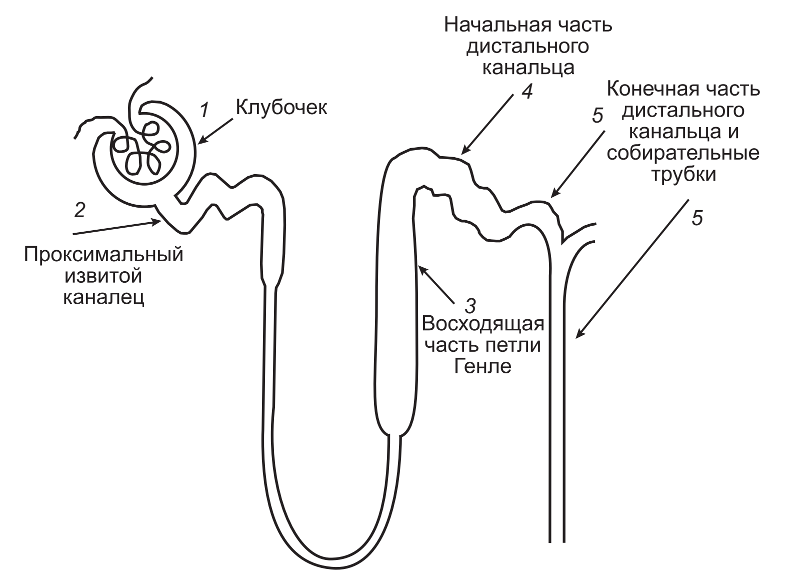


Рис. 30. Локализация действия диуретиков:
1 – эуфиллин; *2* – маннит; *3* – фуросемид; *4* – гипотиазид; *5* – спиронолактон

Осмотические диуретики. В канальцах эти ЛС плохо реабсорбируются. В связи с этим их концентрация в канальцах оказывается высокой, что создает в их просвете высокое осмотическое давление. При этом уменьшается обратное всасывание жидкости в канальцах, возникает сильный водный диурез и одновременный дегидратирующий ткани эффект. При введении гипертонических растворов в вену повышается осмотическое давление плазмы крови и жидкость из отечных тканей переходит в кровь. Применяется 10–20% раствор *маннитола* (*маннита*). Вводят в вену капельно.

Показания к применению: отек мозга, легких, гортани, отравление ядами, острый приступ глаукомы, для интенсивной терапии судорожного статуса. Противопоказаны при почечной, печеночной и сердечной недостаточности.

Диуретики с преимущественным действием в восходящей части петли Генле **(*петлевые диуретики*).** Являются мощными (сильными) мочегонными средствами, эффективными при пероральном и парентеральном применении. ЛС тормозят реабсорбцию воды, хлоридов и натрия. Значительно возрастает выведение с мочой кальция и магния, в меньшей степени –

калия и гидрокарбонатов. Показаны при отеках различного происхождения, гипертензивных кризах, отравлениях.

Фуросемид проявляет быстрый и сильный мочегонный эффект. При приеме внутрь действие наступает через 30 мин и длится 4—6 ч. При введении в вену диурез увеличивается через 2 мин. Для него характерны быстрое начало и быстрое окончание действия, что следует учитывать при назначении. Диуретическая активность *фуросемида* возрастает прямо пропорционально применяемой дозе. Назначают в первой половине дня.

Применяется при отеках легких, мозга, для форсированного диуреза при отравлениях, гипертонических кризах.

При длительном использовании *фуросемида* могут развиться гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз, нарушение слуха. Лечение *фуросемидом* рекомендуется проводить на фоне диеты, богатой солями калия (изюм, курага, картофель, морковь, свекла, фасоль, горох, овсяная крупа и др.), или принимать *«Панангин»*, *«Аспаркам»*, *калия оротат* и др. Можно назначить вместе с калийсберегающими диуретиками.

Противопоказания к назначению: тяжелая почечная недостаточность, поражение печени, беременность, гипокалиемия. Нельзя сочетать с сердечными гликозидами, глюкокортикоидами, ЛС, оказывающими нефротоксическое действие (аминогликозиды, цефалоспорины и др.).

Торасемид (*диувер*, *бритомар*, *аудитор*) в меньшей степени, чем *фуросемид*, вызывает гипокалиемию, при этом проявляет бóльшую активность и действует более продолжительно. Применяется при отеках, вызванных сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и печени.

Тиазидные диуретики. Являются высокоэффективными диуретиками, действующими при назначении через рот. Снижают активную реабсорбцию хлора и пассивную реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле. Мочегонный эффект при длительном применении, как правило, не снижается.

Показания к применению: отеки, возникающие при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, артериальная гипертензия, токсикозы беременных, предменструальные состояния, сопровождающиеся застойными явлениями.

Гидрохлортиазид (*гипотиазид*) относится к тиазидным диуретикам средней эффективности. При применении внутрь он быстро всасывается. Диуретический эффект развивается в течение 1—2 ч и длится 10—12 ч. Под влиянием *гидрохлотиази-*

да усиливается выделение из организма ионов натрия, калия и хлора, но снижается выделение с мочой кальция, мочевой кислоты и глюкозы. Снижает АД. Его широко используют как антигипертензивное средство в дозах 0,025; 0,0125. Входит в состав комбинированных ЛС *«Ко-ренитек»*, *«Ко-сентор»*, *«Лизирет»*, *«Бикард плюс»* и др.

Недостатком *гидрохлотиазида* является способность вызывать гипокалиемию, гипохлоремию, гипергликемию, гиперкальциемию. Противопоказан при подагре и сахарном диабете.

Клопамид по своим свойствам и применению близок к *гидрохлотиазиду*. Назначается внутрь и отличается более продолжительным действием – до 18–24 ч. Используется в основном в комбинированных ЛС.

Индапамид (*арифон*, *индап*, *индапафон*) относится к группе нетиазидных сульфаниламидов. Обладает диуретическим, гипотензивным эффектами. Применяют при артериальной гипертензии. Нежелательные реакции: слабость, аллергические реакции. *Индалонг МВ* – таблетки *индапамида* пролонгированного действия, применяемые 1 раз в сутки в утренние часы. *Индапамид* входит в состав комбинированных ЛС *«Арифам»*, *«Нолипрел»*, *«Индаприл»*, применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Хлорталидон (*дихлор*) – тиазидоподобный диуретик с длительностью действия до 72 ч. Повышает выведение бикарбонатов, фосфатов, магния, натрия, хлоридов с мочой. Применяется при АГ, отечном синдроме. Входит в состав ЛС *«Тенорик», «Эдарби Кло»*.

Калийсберегающие диуретики. Эта группа ЛС усиливает выделение натрия и хлора и уменьшает выделение ионов калия.

Спиронолактон (*верошпирон*), *эплеренон* (*элитарен*, *эспиро*) являются конкурентными антагонистами гормона альдостерона за связывание с рецептором в цитоплазме клеток эпителия дистальных отделов нефрона. Вследствие этого нарушается альдостеронзависимая реабсорбция натрия из канальцев, одновременно уменьшается секреция и потеря калия с мочой. Мочегонное действие этих ЛС проявляется только на фоне избыточной продукции альдостерона (гиперальдостеронизм).

Их диуретический эффект выражен умеренно и проявляется на 2–5-е сутки лечения.

Показания к применению: отеки при сердечной недостаточности, цирроз печени, артериальная надпочечниковая гипертензия, гиперальдостеронизм.

Нежелательные реакции: тошнота, головокружение, сонливость, сыпь, импотенция.

Ингибиторы карбоангидразы. *Ацетазоламид* (*диакарб*), ингибируя фермент карбоангидразу, уменьшает образование угольной кислоты в эпителии почечных канальцев. Возрастает выведение натрия, воды, калия и бикарбонатов с мочой, увеличивается pH мочи. В целом мочегонное действие слабое, как самостоятельный диуретик назначается мало. В основном применяется для борьбы с алкалозом (сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону), а также в лечении глаукомы. Назначают по 1 таблетке утром ежедневно или через день.

Растительные диуретики. Мочегонное действие оказывают также ЛС ряда растений: *почечный чай*, *василек синий*, *можжевельник обыкновенный*, *толокнянка*, *брусника*, *хвощ полевой*, *береза*, *горец птичий* (*спорыш*) и др. Эти растения содержат гликозиды, сапонины, эфирные масла, присутствием которых и объясняется мочегонное действие. Обладают они также противовоспалительными, спазмолитическими, антисептическими свойствами. Практически не влияют на ионный обмен (табл. 18).

Таблица 18. **Формы выпуска и способы применения мочегонных ЛС**

Название ЛС	Форма выпуска	Способы применения
Фуросемид (*Furosemidum*)	Таблетки 0,02; 0,04 Ампулы 1% раствор – 2 мл	По 1 таблетке утром В мышцу по 2–3 мл. В вену медленно
Гидрохлортиазид (*Hydrochlothiazidum*)	Таблетки 0,025; 0,1	По 1 таблетке утром до еды
Индапамид (*Indapamidum*)	Драже (капсулы) 0,0025	По 1 драже (капсуле) утром до еды
Спиронолактон (*Spironolactonum*)	Таблетки 0,025; 0,05; 0,1	По 1–2 таблетки 2–4 раза в сутки
Маннитол (*Mannitolum*)	Флаконы 30,0. Флаконы 15% раствор – 200 мл; 400 мл; 500 мл	В вену капельно (на *растворе глюкозы*)

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое салуретики?
2. Назовите показания к применению мочегонных средств.
3. Какие рекомендации следует дать больному при назначении диуретиков?
4. Назовите диуретики, требующие приема ЛС калия.
5. Какие требования необходимо соблюдать при комбинированном применении гипотензивных средств и диуретиков?
6. Назовите показания к применению осмотических диуретиков.
7. Назовите нежелательные реакции диуретиков различных групп.
8. Какой диуретик будет эффективен при повышенном уровне альдостерона?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. *Фуросемиду* свойственны:

а) быстрое развитие эффекта;
б) медленное развитие эффекта;
в) длительное действие;
г) высокая эффективность.

2. Нежелательные реакции *фуросемида*:

а) гипокалиемия;
б) гипомагниемия;
в) отеки;
г) нарушение слуха.

3. При отеке легких следует применять:

а) *гидрохлортиазид*;
б) *индапамид*;
в) *фуросемид*;
г) *маннит*;
д) *арифон*.

4. Продолжительность действия *гидродихлортиазида*:

а) 1–2 ч;
б) 8–12 ч;
в) около 24 ч;
г) 2–5 дней.

5. Мочегонное средство – антагонист альдостерона:

а) *триамтерен*;
б) *гидрохлортиазид*;
в) *фуросемид*;
г) *спиронолактон*.

6. *Маннитол*:

а) является антагонистом альдостерона;
б) является осмотическим диуретиком;
в) относится к «петлевым» диуретикам;
г) применяется при отеке мозга.

7. Какие диуретики применяют в качестве гипотензивных средств?

а) *фуросемид*;
б) *гипотиазид*;
в) *маннит*;
г) *индапамид*.

Антигипертензивные средства

Артериальная гипертензия – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Частота АГ среди населения составляет 10–20%. Эта болезнь рассматривается как один из основных факторов риска развития инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти.

Всемирная организация здравоохранения предложила считать гипертензией состояние, когда величина артериального давления составляет 140/90 мм рт.ст. и выше. Различают первичную артериальную (эссенциальную) гипертензию, или гипертоническую болезнь, а также вторичные (симптоматические) гипертензии, которые возникают при заболеваниях почек, нервной системы, инфекциях, патологии эндокринных желез и др.

Уровень АД зависит от многих факторов, среди которых можно выделить три основных:

- сердечный выброс – определяется силой и частотой сокращений сердца;
- общее периферическое сопротивление – определяется тонусом гладких мышц сосудов;
- объем циркулирующей крови – увеличивается при задержке в организме жидкости.

В регуляции уровня АД принимают участие ЦНС, и в первую очередь ее симпатический отдел, РААС, сердечно-сосудистая система и почки, обеспечивающие сохранение на определенном уровне объема внутрисосудистой жидкости. Нарушения в указанных звеньях регуляции могут вызвать изменения уровня АД.

Основными факторами риска возникновения АГ являются: психоэмоциональные нагрузки, наследственность, увеличение массы тела, атеросклероз, курение, избыточное употребление соли, белков, алкоголя, гиподинамия, гуморальные нарушения. Цель специфической гипотензивной терапии АГ – снизить АД до нормального или близкого к нему уровня и длительно его поддерживать. Антигипертензивные средства оказывают влияние на различные этапы развития АГ и представлены следующими основными группами:

- средства, уменьшающие объем циркулирующей крови (диуретики);
- средства, угнетающие симпатическую нервную систему;
- средства, влияющие на активность РААС;
- средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов (вазодилататоры, спазмолитики миотропного действия).

Средства, уменьшающие объем циркулирующей крови

При гипертонической болезни нарушается водно-солевой обмен в организме, в частности повышается концентрация натрия в сосудистых стенках, что приводит к повышению тонуса гладких мышц сосудов. Кроме того, задержка натрия увеличивает содержание воды в организме и объем циркулирующей крови, что способствует повышению АД. Поэтому в лечении АГ широко используются мочегонные средства (диуретики), способствующие выделению из организма воды, ионов натрия и хлора. Чаще всего при высоком АД используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики: *гидрохлортиазид*, *индапамид*, *торасемид*. Применяют также антагонист альдостерона *спиронолактон* (*верошпирон*), который в отличие от тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков не вызывает гипокалиемии (может вызвать гиперкалиемию). Для быстрого снижения артериального давления применяют *фуросемид* (см.: «Мочегонные средства»).

Диуретики оказывают гипотензивное действие, так как выводят ионы натрия, усиливают эффект других гипотензивных средств. Их применяют утром натощак 1 раз день или через день, а также часто вместе с другими антигипертензивными средствами в виде комбинированных таблеток.

Симпатоплегические средства

Снижение АД можно вызвать путем угнетения центров симпатической нервной системы или блокады периферической симпатической иннервации, поэтому нейротропные гипотензивные средства делят на средства центрального и периферического действия (рис. 31).

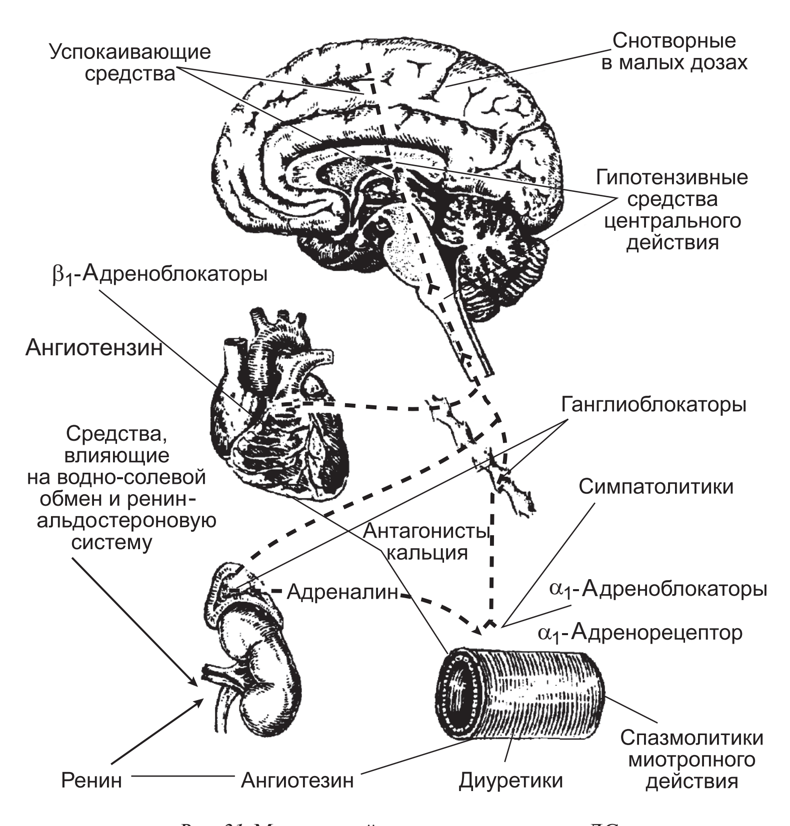


Рис. 31. Мишени действия гипотензивных ЛС

Средства, угнетающие периферическую симпатическую иннервацию

β-Адреноблокаторы. Механизм антигипертензивного действия β-адреноблокаторов заключается в уменьшении сердечного выброса, торможении секреции ренина. В послед-

ние годы предпочитают ЛС, избирательно блокирующие β_1-адренорецепторы (*бисопролол, метопролол, небиволол*). Они обладают более сильным действием на сердце и секрецию ренина, но кардиоселективность уменьшается с повышением дозы этих ЛС. β-Адреноблокаторы являются ЛС выбора при сочетании АГ со стенокардией, тахикардией.

α-Адреноблокаторы. Для лечения гипертензии в основном используется селективные α_1-адреноблокаторы: *теразозин* (*сетегис*, *сетазин*), *тамсулозин* (*омник*, *омикс*). Кроме того, эти ЛС оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышечные волокна сосудов.

Иногда может наблюдаться «эффект первой дозы» — резкая гипотензия, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение. Для предупреждения этого ЛС сначала следует назначать в небольшой дозе и после еды. α-Адреноблокаторы являются средствами выбора при АГ в сочетании с гипертрофией предстательной железы.

α-, β-Адреноблокаторы. В результате блокады β-адренорецепторов сердца снижается сердечный выброс. Блокада α-адренорецепторов уменьшает тонус периферических сосудов, что приводит к снижению АД без рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений.

Кроме того, *карведилол* оказывает антиоксидантное действие и благоприятно влияет на уровень атерогенных липопротеинов плазмы крови. Применяют для лечения АГ.

Ганглиоблокаторы. *Бензогексоний* не обладает избирательным влиянием на симпатические ганглии, а блокирует одновременно и парасимпатические ганглии, что проявляется рядом неблагоприятных нежелательных реакций (см.: «Холиноблокирующие средства»). В основном применяется при гипертонических кризах.

Симпатолитики. *Резерпин* приводит к снижению функции симпатического отдела нервной системы и относительному преобладанию функции парасимпатического отдела (см.: «Адреноблокирующие средства»). Снижает АД и периферическое сопротивление сосудов, вызывает брадикардию. Чаще для лечения АГ используется в составе комбинированных ЛС, таких как *«Адельфан»*, *«Норматенс»* и др., входит в состав таблеток *Раунатин*, получаемых из корней раувольфии змеиной. В настоящее время считаются малоэффективными средствами.

Средства, ослабляющие центральную симпатическую иннервацию

Клонидин (*клофелин*) является стимулятором α_2-рецепторов в ЦНС, и его гипотензивный эффект обусловлен торможением симпатических импульсов из сосудодвигательного центра через тормозной интернейрон (рис. 32). При этом снижается АД, урежается частота сердечных сокращений, снижается сердечный выброс и понижается общее периферическое сопротивление. При внутривенном введении может проявляться периферическое α-адреномиметическое действие *клонидина* в виде кратковременного повышения АД. Отмечается седативный эффект в связи с его влиянием на ретикулярную формацию головного мозга. ЛС уменьшает активность ренина плазмы, задерживает экскрецию натрия и воды. Продолжительность гипотензивного эффекта – от 4 до 24 ч.

Применяют при гипертонической болезни, симптоматической АГ, для купирования гипертонических кризов в таблетках под язык или в растворе в вену, в виде глазных капель для лечения глаукомы. В настоящее время рекомендуется в основном для купирования кризов.

Нежелательные реакции: сонливость, сухость во рту, вялость, депрессия, запор, головокружение, эйфория, сыпь,

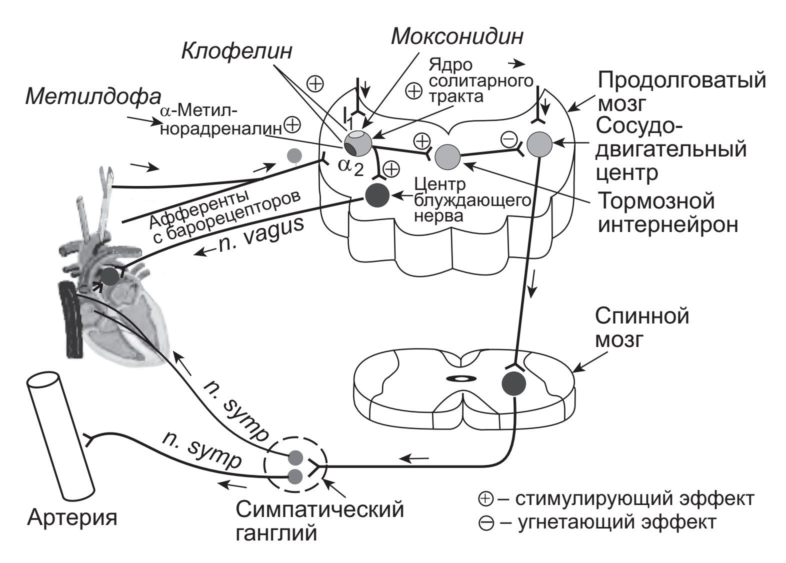


Рис. 32. Механизм действия гипотензивных средств центрального действия

ортостатический коллапс (не рекомендуется после внутривенного введения вставать с постели). Угнетающее действие *клонидина* на ЦНС резко усиливается при приеме алкогольных напитков. При резкой отмене ЛС может быть опасное для жизни резкое повышение АД («синдром отмены»). При длительном применении возникает толерантность.

Противопоказаниями к назначению *клонидина* являются: выраженная сердечная недостаточность, алкоголизм, депрессия, гипотензия, атриовентрикулярные блокады, беременность. Нежелательно назначать ЛС водителям, летчикам, а также вместе с другими средствами, угнетающими ЦНС.

Метилдофа (*допегит*) оказывает как периферическое, так и центральное действие. Обладает стимулирующим влиянием на α_2-рецепторы головного мозга, и это действие сходно с действием *клонидина*. Вызывает седативный эффект. *Метилдофа* не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, поэтому может назначаться больным со сниженной функцией почек. Применяют при различных формах АГ с высоким симпатическим тонусом, поражении почек.

Нежелательные реакции: сонливость, слабость, понижение аппетита, сухость во рту, рвота, понос, отеки.

Моксонидин (*физиотенз*, *моксодин*, *стопкриз*) — стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов, модулирующих тормозные влияния на симпатическую нервную систему. Применяется при разных видах АГ в один или два приема. Можно использовать также для купирования кризов сублингвально. Нежелательные реакции (сухость во рту, седативный эффект) выражены у него в существенно меньшей степени, чем у других гипотензивных средств центрального действия, в меньшей степени выражен «синдром отмены».

При лечении гипертонической болезни, особенно ее начальных форм, используют вещества с успокаивающим действием: транквилизаторы, седативные или снотворные в небольших дозах. Обычно их назначают больным с лабильной психикой.

Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновую систему рассматривают как циркуляторную нейроэндокринную систему, играющую важную роль в регуляции АД и водно-солевого обмена.

Ренин образуется в клетках юкстагломерулярного аппарата коркового слоя почек. Высвобождение ренина стимулирует нарушение почечного кровотока при ишемии и гипотонии, β-адреностимуляцию, а также уменьшение содержания ионов Na^+ в плазме крови. Ренин взаимодействует с образующимся главным образом в печени ангиотензиногеном и отщепляет от него неактивный ангиотензин I. Ангиотензин I преимущественно в ткани легких под воздействием АПФ конвертируется (превращается) в активный вазоконстриктор (сужающий сосуды) ангиотензин II. Кроме того, АПФ стимулирует распад сосудорасширяющих эндогенных соединений – брадикининов. Ангиотензин II реализует свои эффекты путем взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами сосудов, что приводит к их сужению.

В надпочечниках ангиотензин II стимулирует высвобождение из надпочечников гормона альдостерона, который в свою очередь задерживает в организме ионы Na^+ и воду и как следствие этого повышает общее периферическое сопротивление (ОПС) и АД.

Ангиотензин II повышает активность симпатоадреналовой системы, увеличивая синтез мозговым слоем надпочечников катехоламинов (адреналина) и стимулирует выброс норадреналина из окончаний симпатических нервов. Повышение активности симпатоадреналовой системы также стимулирует гипертрофию сердца и сосудов (рис. 33).

С помощью ЛС систему «ренин – ангиотензин» можно блокировать на разных уровнях.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II и устраняют его сосудосуживающее действие на артериальные и венозные сосуды, влияние на миокард, надпочечники, а также защищают от разрушения брадикинина.

Каптоприл (*капотен*, *блокордил*) – синтетическое соединение, которое является конкурентным ингибитором АПФ. При ингибировании АПФ уменьшается превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазоконстриктором. Ингибирование АПФ также способствует увеличению концентрации брадикинина, который обладает сосудорасширяющей активностью. При применении *каптоприла* происходит расширение артериальных сосудов и некоторое расширение вен, снижение АД, уменьшение пред- и постнагрузки на

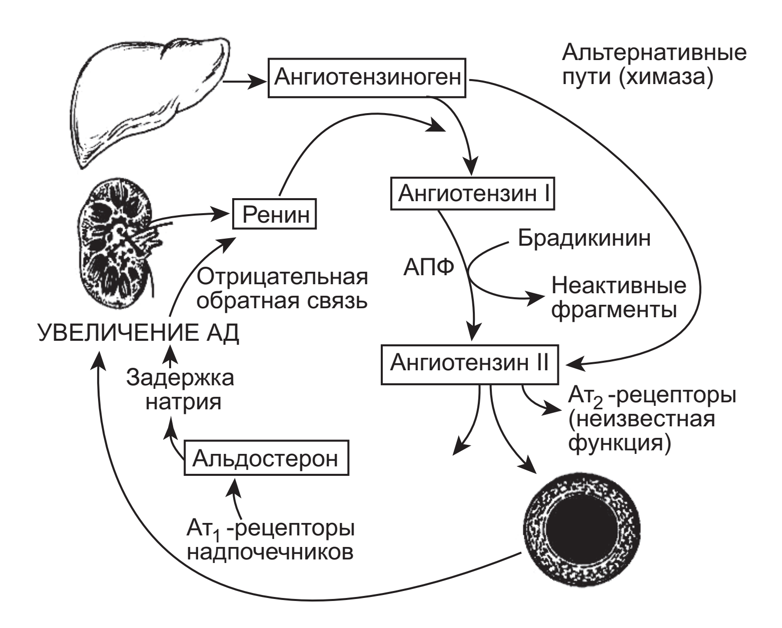


Рис. 33. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

сердце, уменьшение гипертрофии левого желудочка. Является активным ЛС.

Снижение концентрации ангиотензина II в крови приводит к снижению секреции альдостерона и уменьшению задержки в организме натрия и воды, что также способствует гипотензивному действию *каптоприла* и других ингибиторов АПФ.

Применяют *каптоприл* в настоящее время в основном при гипертонических кризах (таблетки под язык).

Из нежелательных реакций наблюдаются сухой кашель и ангионевротический отек (связаны с повышением уровня брадикинина), гиперкалиемия (связана со снижением уровня альдостерона), головная боль, головокружение, кожная сыпь.

Лизиноприл (*диротон*) также является активным ингибитором АПФ. Представляет собой гидрофильное соединение, выводится через почки. Применяется независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Входит в состав комбинированных ЛС *«Экватор»*, *«Лизиноприл плюс»*, *«Экваприл»*, *«Паралель»*, *«Фарватер»* в сочетании с *амлодипином*, а также с *гидрохлортиазидом – «Ко-диротон»*, *«Лизоретик»*, *«Лизирет»* и др.

Эналаприл (*энам*, *энап*, *ренитек*, *берлиприл*, *энаренал*) отличается от *каптоприла* пролонгированным действием. Представляет собой пролекарство, которое при гидролизе в печени превращается в собственно лекарство *эналаприлат*. ЛС назначают 1–2 раза в сутки. По сравнению с *каптоприлом* реже вызывает нежелательные реакции.

Широко применяются пролекарства *периндоприл* (*престариум*, *прилам*, *пренесса*), *фозиноприл* (*фозикард*), *квинаприл* (*аккупро*), *рамиприл* (*полприл*, *амприлан*, *рамилонг*, *рамигамма*, *тритаце*, *пирамил*), а также их комбинации с диуретиками: *«Ко-ренитек»*, *«Энап-HL»*, *«Нолипрел»*, *«Амприлан НЛ»*, *«Индаприл»*, *«Рамилонг плюс»*, *«Престилол»* (*периндоприл* с *бисопрололом*), *«Амлесса»*, *«Престанс»*, *«Амлотензин»* (*периндоприл* с *амлодипином*), *«Пирамил экстра»*, *«Хартил Амло»* (*рамиприл* с *амлодипином*), *«Ко-амлесса»*, *«Трипликсам»* (*периндоприл* с *амлодипином* и *индапамидом*).

Эти ЛС широко применяют для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности, стенокардии. Кардиопротективные свойства ингибиторов АПФ обусловлены устранением трофического действия ангиотензина II на миокард, уменьшением пре- и постнагрузки на сердце и снижением симпатического влияния на сердце и сосуды.

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов. Препятствуют взаимодействию ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами и предотвращают сужение сосудов. ЛС этой группы препятствуют действию ангиотензина II на AT-рецепторы сосудов (расширяют сосуды), коры надпочечников (уменьшают выделение альдостерона) и устраняют другие эффекты ангиотензина II. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы AT-рецепторов не влияют на уровень брадикинина, с накоплением которого связывают такие нежелательные реакции, как кашель и ангионевротический отек. ЛС этой группы отличаются хорошей переносимостью. Применяют эти ЛС для длительного лечения АГ и хронической сердечной недостаточности. *Лозартан* (*лориста*, *сентор*, *зартан*), *ирбесартан* (*ребтазар*), *валсартан* (*валсакор*, *сартвал*), *телмисартан* (*микардис*, *телмиста*, *тирегис*), *кандесартан* (*канверс*, *касарк*), *азилсартан* (*эдарби*) являются эффективными гипотензивными средствами, вызывают выраженный и длительный гипотензивный эффект. Назначаются

1 раз в сутки. Выпускаются комбинации этих ЛС с диуретиками: *«Ко-сентор»*, *«Лориста НД»*, *«Валз Н»*, *«Ко-диован»*, *«Лозартан плюс»*, *«Ирбесартан/гидрохлортиазид»*, *«Тирегис Д»*, *«Канверс плюс»* и др., а также комбинация *«Телмисартан/амлодипин»*, *«Эксфорж»*, *«Валодип»*, *«Валсамлодин»*, *«Лортенза»* с *амлодипином* (рис. 34).

«Юперио» – сочетание *валсартана* и *сакубитрила*. Сакубитрил подавляет активность неприлизина и повышается количество натрийуретических пептидов, увеличивается диурез и почечный кровоток. Применяется при ХСН.



Рис. 34. Локализация действия гипотензивных средств, влияющих на РААС

Средства, расслабляющие гладкую мускулатуру сосудов

Спазмолитики миотропного действия. Понижают тонус и уменьшают сократительную деятельность гладкой мускулатуры, оказывают сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

Бендазол (*дибазол*) понижает тонус сосудов и вызывает их расширение, снимает спазм гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов. ЛС обычно хорошо переносится. Можно комбинировать с другими гипотензивными средствами. Чаще всего при гипертензивных кризах его вводят вместе с *папаверином*, обладающим также миотропным спазмолитическим действием. Для перорального приема используются таблетки с такой же комбинацией *«Папазол»*.

Магния сульфат кроме миотропного спазмолитического действия обладает слабыми ганглиоблокирующими свойствами и способен угнетать сосудодвигательный центр, что связано с его наркотической активностью. *Магния сульфат* снижает АД лишь при парентеральном (внутримышечном, внутривенном) введении. Его используют чаще всего при гипертензивных кризах и нефропатии беременных для быстрого снижения АД. Внутривенное введение следует проводить крайне осторожно, поскольку в этом случае особенно отчетливо проявляются наркотические свойства *магния сульфата*, а так как наркотическая широта ЛС невелика, то легко наступает угнетение дыхания. При передозировке вводят антагонист сульфата магния – *кальция хлорид*.

Периферические вазодилататоры. Все ЛС этой группы вызывают преимущественное расслабление гладкомышечных волокон артерий и вен, значительно уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление. Их используют для комбинации с другими гипотензивными ЛС. Задержка натрия и воды при лечении вазодилататорами служит обоснованием для одновременного приема диуретиков.

Гидралазин расширяет преимущественно артериолы и мало влияет на тонус вен, поэтому при его применении не бывает ортостатической гипотензии. Применяется в комбинациях.

Антагонисты кальция. Блокируют кальциевые каналы *L*-типа и нарушают поступление ионов кальция в волокна сердца и сосуды, способствуют накоплению ионов калия. Угнетают возбудимость, сократимость миокарда, замедляют проводимость,

расширяют сосуды и снижают их общее периферическое сопротивление. Вызывают снижение АД, улучшают кровоток, уменьшают агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, расширяют мозговые и коронарные артерии (рис. 35).

Антагонисты кальция различаются не только по химической структуре, но и по местам связывания в каналах и по специфичности в отношении сердца и сосудов. Они делятся на кардиоселективные (производные *фенилалкиламина* и *бензотиазепина*) и вазоселективные (производные *дигидропиридина*).

Антагонисты кальция 1-го типа (производные *фенилалкиламина*) – *верапамил*. У них более выражено влияние на миокард, чем на сосуды. ЛС этой группы обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, так как снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости и урежения частоты сердечных сокращений, уменьшают сердечный выброс. Являются *кардиоселективными*.

Применяются чаще при наджелудочковых аритмиях, реже для профилактики приступов стенокардии, лечения АГ. Следует соблюдать осторожность при сочетании этих ЛС с β-адреноблокаторами.

При применении больших доз *верапамила* возможно возникновение брадикардии, АВ-блокада. Противопоказаны при синдроме слабости синусного узла, тяжелой сердечной недостаточности.

Антагонисты кальция 2-го типа (производные *дигидропиридина*) являются *вазоселективными*. *Нифедипин* (*кордипин*, *кордафлекс*) обладает гипотензивной и антиангинальной активностью. Он в большей степени действует на периферическое сопротивление сосудов, чем на клетки миокарда. При сублингвальном приеме 1 таблетки *нифедипина* гипотензивный эффект наступает через 1–5 мин и длится 2–4 ч. Это позволяет использовать *нифедипин* (*коринфар*) для купирования гипертонических кризов.

Нежелательные реакции: отеки, гиперемия кожных покровов, головная боль, сыпь, рефлекторная тахикардия, гипотензия, «синдром обкрадывания».

Существуют ЛС *нифедипина* с замедленным высвобождением (*Нифедипин-ретард*, *Нифедипин SR*, *Нифекард XL*), у которых нежелательные реакции проявляются в меньшей степени. Их применяют 1 раз в сутки при ИБС, АГ.



Рис. 35. Фармакологические эффекты антагонистов кальция

Амлодипин (*норваск*, *стамло*, *кардилопин*, *калчек*, *нормодипин*) – вазоселективное ЛС пролонгированного действия. Длительность его действия – 36 ч. Применяется 1 раз в сутки для лечения АГ, стенокардии. Не вызывает острой гипотензии. Возможны периферические отеки (табл. 19).

Таблица 19. **Сравнительная характеристика антагонистов кальция**

Лекарственное средство	Виды активности			Влияние на функции миокарда
	Артериальная гипертензивная	Антиангинальная	Антиаритмическая	
Нифедипин	+++	+++	–	–
Дилтиазем	++	+++	++	↓
Верапамил	+	+++	+++	↓

Примечание. «+» – слабая активность; «++» – умеренная активность; «+++» – выраженная активность; «–» – отсутствие активности; ↓ – ослабление.

Входит в состав комбинированных ЛС *«Экватор»*, *«Экваприл»*, *«Теночек»*, *«Амлоприн-АТ»*, *«Престанс»*, *«Алотендин»*, *«Арифам»*, *«Валодип»*, *«Бикард АМ»* и др.

Аналогичным действием обладает *лерканидипин* (*леркамен*, *лерка НАН*) с длительностью действия до 24 ч. Применяется при эссенциальной АГ. Входит в состав комбинированного ЛС *«Корипрен»* с *эналаприлом*.

Антагонисты кальция 3-го типа (производные *бензотиазепина*) – *дилтиазем* – оказывают примерно одинаковое действие на миокард и сосуды. Обладают антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной активностью, но в меньшей степени вызывают АВ-блокаду (рис. 36). Применяется при гипертезии, стенокардии, тахикардиях 2–3 раза в сутки в зависимости от дозы.

Купирование гипертензивных кризов. Под гипертензивным кризом понимают внезапное значительное повышение систолического (свыше 180 мм рт. ст.) и диастолического (свыше 100 мм рт. ст.) кровяного давления, отрицательно действующего на функции ЦНС, сердца, почек. Нарушение функций ЦНС сначала проявляется сильной головной болью, затем наступает нарушение сознания, возникают рвота, расстройство дыхания и судороги. Гипертонический криз – это угрожающее жизни состояние. Поэтому кровяное давление необходимо снизить относительно быстро. Согласно приказу №1000 МЗ РБ от

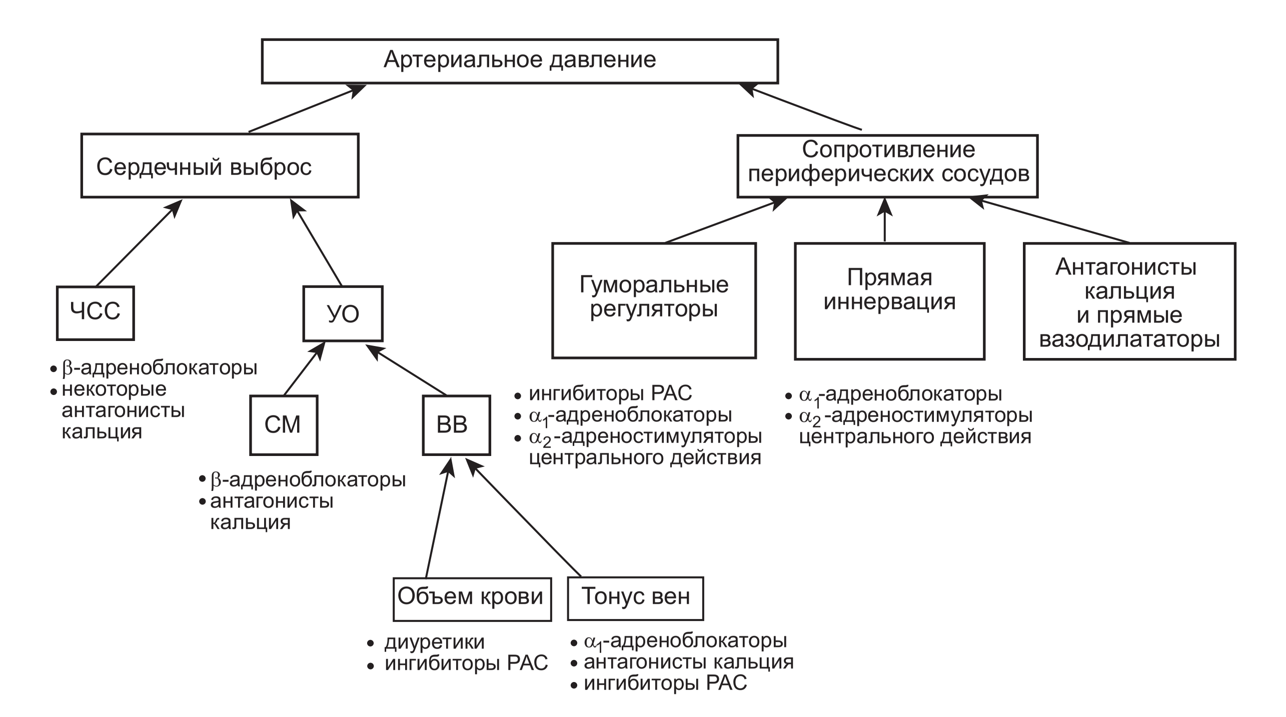


Рис. 36. Фармакологические эффекты антигипертензивных ЛС:
ЧСС – частота сердечных сокращений; УО – ударный объем; СМ – сократимость миокарда; ВВ – венозный возврат; ингибиторы РАС – ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II

08.10.2018 г. для этой цели используется *клонидин* 0,075–015 мг внутрь или 0,01% раствор 0,5–1мл в/м или в/в, или *нифедипин* 5–10 мг сублингвально, или *каптоприл* 25–50 мг внутрь или сублингвально, или *пропранолол* 40 мг внутрь, *нитроглицерин* сублинвально, *фуросемид* в/в, *урапидил* в/в. (табл. 20).

Таблица 20. **Формы выпуска и способы применения гипотензивных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Клонидин (*Clonidinum*)	Таблетки 0,000075; 0,00015 Ампулы 0,01% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки В вену медленно на *0,9% растворе натрия хлорид*а
Метилдофа (*Methyldopum*)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки
Каптоприл (*Captoprilum*)	Таблетки 0,025; 0,05	По 1/2–1 таблетке 2–4 раза в сутки до еды
Эналаприл (*Enalaprilum*)	Таблетки 0,005; 0,01; 0,02	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Периндоприл (*Perindoprilum*)	Таблетки 0,002; 0,004; 0,008	По 1–2 таблетки 1 раз в сутки до еды
«Адельфан» (*«Adelphanum»*)	Официнальные таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 1–2 раза в сутки
«Нолипрел» (*«Noliprelum»*)	Официнальные таблетки	По 1 таблетке 1 раз в сутки
Магния сульфат (*Magnesii sulfas*)	Ампулы 25% раствор – 5 мл; 10 мл	В мышцу, в вену медленно

Контрольные вопросы и задания

1. Какие фармакологические группы используются при АГ?
2. Охарактеризуйте фармакодинамику *клонидина*, укажите его нежелательные реакции.
3. В чем заключается принцип гипотензивного действия β-адреноблокаторов, симпатолитиков, α-адреноблокаторов, ганглиоблокаторов, антагонистов кальция?
4. Что такое ренин-ангиотензиновая система? Опишите способы ее блокады. Какие существуют ЛС, блокирующие данную систему?

5. Каков механизм действия *сульфата магния*? Опишите особенности его применения.

6. Охарактеризуйте фармакодинамику различных вазодилататоров.

7. Представители каких фармакологических групп могут вызвать ортостатическую гипотензию?

8. С какой целью при АГ назначают диуретики?

9. Какова фармакотерапия гипертонического криза?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Какие из перечисленных ЛС снижают тонус сосудодвигательного центра?

а) *дибазол*;
б) *доксазозин*;
в) *клофелин*;
г) *каптоприл*;
д) *метилдофа*.

2. Каков механизм гипотензивного действия *доксазозина*?

а) блокада ангиотензиновых рецепторов;
б) блокада кальциевых каналов;
в) блокада α_1-адренороцепторов;
г) блокада β_1-адренорецепторов.

3. Какие из перечисленных ЛС снижают активность РААС?

а) *анаприлин*;
б) *эналаприл*;
в) *капотен*;
г) *лозартан*;
д) *верапамил*.

4. В чем состоит принцип действия *эналаприла*?

а) угнетает секрецию ренина;
б) нарушает переход ангиотензпна I в ангиотензин II;
в) блокирует ангиотензиновые рецепторы.

5. Укажите блокатор кальциевых каналов.

а) *теразозин*;
б) *метопролол*;
в) *амлодипин*;
г) *клофелин*.

6. Укажите группы гипотензивных средств, снижающих влияние симпатической иннервации сердца и сосудов.

а) м-холиноблокаторы; в) β-адреноблокаторы;
б) α-адреноблокаторы; г) симпатолитики.

7. Укажите диуретики, применяемые при гипертензии.

а) *дибазол*; в) *маннит*;
б) *гипотиазид*; г) *индапамид*.

8. Укажите нежелательные реакции *эналаприла*.

а) сухой кашель;
б) нарушение вкуса;
в) ангионевротический отек;
г) анемия;
д) бессонница.

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства

Гиполипидемические средства – вещества, снижающие повышенное содержание липидов в крови и тканях. Такие липиды, как холестерин и триглицериды, в плазме крови связаны с транспортными системами, состоящими из белков и липидов (липопротеины), которые в основном синтезируются в печени. Липопротеины в зависимости от размеров и плотности подразделяются на четыре основные группы:

• хиломикроны (крупные частицы), транспортирующие триглицериды и холестерин из кишечника в печень и к другим органам (образуются в эпителии тонкого кишечника); из-за больших размеров плохо проникают в стенки сосудов;

• липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие триглицериды из печени в ткани; состоят главным образом из эндогенных триглицеридов, они небольших размеров и легко проникают в стенки сосудов;

• липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин из печени на периферию так же, как и ЛПОНП;

• липопротеины высокой плотности (ЛПВП), переносящие холестерин обратно – из тканей в печень; ЛПВП принимают избыток холестерина и способны удалять его из стенок артерий.

Таким образом, атеросклероз развивается при повышении в крови уровня ЛПНП и ЛПОНП. Они богаты холестерином и триглицеридами, которые вызывают перерождение стенок сосудов с образованием атеросклеротических бляшек и сужением их просвета. Кроме того, факторами, способствующими развитию атеросклероза, являются АГ, сахарный диабет, гипотиреоз, наследственность, возраст (35–55 лет), гиподинамия, избыточная масса тела и др.

Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты, и если она оказывается неэффективной, то дополнительно назначают гиполипидемические ЛС.

Средства, понижающие содержание в крови холестерина, и ЛПНП. *Статины* угнетают синтез холестерина в печени, улучшают свойства эндотелия, снижают уровень ЛПНП и триглицеридов. Они блокируют ГМГКоА редуктазу (фермент, участвующий в биосинтезе холестерина в печени из мевалоновой кислоты) (рис. 37). Снижают уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Нормализуют структуру атеросклеротических бляшек, обладают противовоспалительным и антиагрегантным действием.

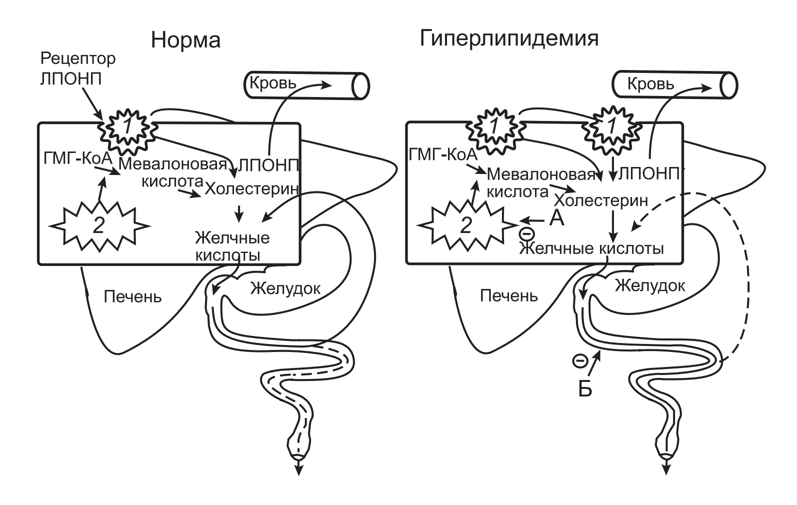


Рис. 37. Схема развития гиперлипидемии и локализация действия ЛС:
1 – ЛПНП; *2* – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ГМГКоА редуктаза);
А – статины; *Б* – холестирамин

Ловастатин является природным липофильным ЛС, пролекарством. Назначают внутрь 1 раз в сутки перед сном независимо от приема пищи при атеросклерозе, ИБС, АГ и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Используются также синтетические ЛС — *аторвастатин* (*трован*, *корат*, *аторис*, *тулип*), *розувастатин* (*розукард*, *розутатин*, *мертенил*, *розулип*), *питавастатин* (*ливазо*). Их принимают длительно — несколько месяцев. *Аторвастатин* входит в состав комбированных ЛС *«Триномия»*, *«Статинам»*.

Биодоступность статинов при введении внутрь невелика, наиболее низкая у *ловастатина* и *симвастатина* — меньше 5%, у флувастатина — около 24%. Низкая биодоступность статинов связана с тем, что они метаболизируются при первом прохождении через печень.

Нежелательные реакции: нарушение функции печени (гепатит, желтуха), бессонница, снижение аппетита, головная боль, сыпь, редко — миопатия.

Средства, понижающие содержание в крови триглицеридов и повышающие уровень ЛПВП. *Фибраты* (*производные фиброевой кислоты*) усиливают липолиз и выведение триглицеридов из плазмы, увеличивают экскрецию холестерина с желчью, при этом в крови снижается содержание триглицеридов до 50% и несколько повышается уровень ЛПВП (до 30%).

Фенофибрат (*трайкор*) является эффективным гиполипидемическим ЛС. Эффект проявляется на 2–5-й день после начала приема ЛС, особенно выражен через несколько недель и месяцев. Из нежелательных реакций возможны тошнота, понос, кожные высыпания. Применяются 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Фибраты являются средствами выбора при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови.

Средства, препятствующие всасыванию холестерина в кишечнике. Эти препараты усиливают катаболизм и выведение из организма желчных кислот и холестерина. Из ЖКТ не всасываются, являются энтеросорбентами, связывают желчные кислоты и холестерин и выводят их с экскрементами. При этом уменьшается всасывание холестерина из кишечника.

Эзетимиб (*салонет*, *липобон*) избирательно препятствует всасыванию холестерина, что приводит к уменьшению его поступления из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение из

крови. Применяется независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Нежелательные реакции проявляются в виде головной боли, боли в животе, диареи.

Входит в состав комбинированного ЛС *«Розулип плюс»*. За счет двух различных механизмов действия ЛС этих двух классов при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня холестерина.

Средства, понижающие в крови содержание холестерина и триглицеридов. *Кислота никотиновая* (*ниацин*) оказывает гиполипидемическое действие путем снижения мобилизации свободных жирных кислот из жировых депо и поступления их в печень, что приводит к уменьшению биосинтеза триглицеридов и образования ЛПОНП в печени. Ее применение ограничивает частое возникновение нежелательных реакций: покраснение лица, головокружение, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, сердцебиение и др. *Кислоту никотиновую* назначают внутрь во время еды.

Этиловый эфир омега-3-кислот снижает уровень триглицеридов в результате уменьшения концентрации ЛПОНП и снижения синтеза триглицеридов в печени. Содержит полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты типа омега-3. Применяется при гиперлипидемии, стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда 1 раз в день. Нежелательные реакции проявляются в виде тошноты, рвоты, боли и вздутия в животе.

Средства, содержащие «эссенциальные» фосфолипиды. *Эссенциале-Н*, *Эссенцикапс* оказывают нормализирующее действие на метаболизм липидов и препятствуют отложению холестерина в стенках сосудов, стабилизируя клетки эндотелия. Применяются 2–3 раза в сутки.

Средства, улучшающие мозговое кровообращение

Это ЛС, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения, возникающих при различных заболеваниях. Различают острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.

Острые нарушения мозгового кровообращения могут возникать вследствие спазма, тромбоза или эмболии сосудов мозга (ишемический инсульт), например на фоне атеросклероти-

ческого поражения сосудов. Другой формой острого нарушения мозгового кровообращения являются кровоизлияния в мозг (геморрагический инсульт), причиной которых могут быть артериальная гипертензия, разрыв аневризмы и др. При продолжительной и выраженной ишемии развивается некроз ткани мозга.

Хронические нарушения мозгового кровообращения обычно связаны с возрастными изменениями, в том числе с атеросклерозом сосудов, АГ, нарушениями метаболических процессов в тканях мозга. При этом наблюдаются постепенное расстройство памяти, нарушения интеллекта, другие изменения в психической сфере, двигательные нарушения, головокружения.

При нарушениях мозгового кровообращения применяются ЛС:

- вызывающие расширение мозговых сосудов (вазоактивные);
- улучшающие мозговой метаболизм (нейрометаболиты, или нейропротекторы).

Вазоактивные лекарственные средства

Антагонисты кальция. *Циннаризин* (*стугерон*), *нимодипин* (*нимоп*) – блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга. Улучшают мозговое кровообращение, микроциркуляцию крови в ишемизированных участках мозга, усиливают кровоснабжение и питание мозга, устраняют сосудистые спазмы. Из нежелательных реакций возможны сонливость, сухость во рту, диспептические явления, кожные сыпи.

Циннаризин входит в состав комбинированных ЛС *«Фезам»*, *«Пирацезин»* в сочетании с *пирацетамом*.

ЛС барвинка малого. *Винпоцетин* (*кавинтон*) расширяет сосуды головного мозга, усиливает кровоток и улучшает снабжение мозга кислородом. Показан при хронической недостаточности мозгового кровообращения, состояниях после инсульта, при неврологических и психических нарушениях, при сосудистых заболеваниях глаз и снижении остроты слуха.

Нежелательное действие: снижение АД, тахикардия.

Спазмолитики миотропного действия. *Пентоксифиллин* (*трентал*, *вазонит*) улучшает периферическое и центральное кровоснабжение, реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов и вязкость крови.

Применяется для профилактики и лечения ишемических нарушений периферического, мозгового кровообращения. Доза подбирается индивидуально. Входит в состав комбинированных таблеток *«Диклопентил»* в сочетании с *диклофенаком*. Применяется 3 раза в сутки.

Нежелательные реакции проявляются в виде диспептических явлений, аллергических реакций, при внутривенном введении возможно снижение АД, головокружение.

α-Адреноблокаторы. *Ницерголин* (*сермион*) оказывает как α_2-адреноблокирующее, так и миотропное спазмолитическое действие на сосуды, повышает их проницаемость для глюкозы. Улучшает также периферическое кровообращение, нормализует кровоснабжение конечностей. Применяется несколько раз в день.

Нежелательное действие: АГ, головокружение, нарушение сна.

Лекарственные средства кислоты никотиновой. *Ксантинола никотинат* расширяет периферические сосуды, улучшает периферическое, мозговое кровообращение и микроциркуляцию в сосудах сетчатки глаза. Применяют при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, плохо заживающих трофических ранах конечностей, атеросклеротических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени.

При применении *ксантинола никотината* (особенно натощак) и парентеральном введении возможны ощущение жара, покраснение кожи верхней части тела, общая слабость, головокружение.

Нейрометаболиты

Ноотропы. Обладают нейропротекторным действием, повышают резистентность мозга к воздействию повреждающих факторов. Используются для улучшения мозгового метаболизма: *пирацетам*, *цитиколин*, *мексидол* и др. (см.: «Психотропные средства»).

Церебролизин (*церебролизат*, *церебромедин*) – водный раствор гидролизата головного мозга свиньи. Содержит в своем составе низкомолекулярные пептиды и аминокислоты. Оказывает нейропротекторное, ноотропное действие.

Актовегин – антигипоксант. Получен из экстракта крови телят.

Применяют эти ЛС при ишемическом инсульте, энцефалопатиях различного генеза, деменциях, легких формах умственной отсталости у детей, черепно-мозговых травмах.

Инстенон – комбинированное ЛС, оказывающее разнообразное действие на ЦНС и сердце. Активные компоненты действуют совместно, одномоментно и однонаправленно на различные звенья патогенеза ишемического и гипоксического поражения нервной системы, нормализуют функциональное состояние мозга. Применяют внутрь 3 раза в день и парентерально при заболеваниях головного мозга сосудистого характера, постинсультных состояниях, головокружениях, вызванных функциональными расстройствами головного мозга.

При быстром внутривенном введении возможны тахикардия, гиперемия лица.

Метилэтилпиридинол (*эмоксипин*, *эмоксифарм*) обладает антигипоксическим, антиагрегантным, антиоксидантным, ангиопротекторным действием. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, тромбозах вен. Инъекции и глазные капли (*эмокси оф*, *лакэмокс*) применяются при глазных заболеваниях с поражением роговицы и конъюнктивы.

Нежелательные реакции проявляются в возбуждении или сонливости, аллергических реакциях (табл. 21).

Таблица 21. **Формы выпуска и способы применения гиполипидемических ЛС и ЛС, улучшающих мозговое кровообращение**

Название ЛС	Форма выпуска	Способы применения
1	2	3
Эмоксипин (*Emoxypinum*)	Ампулы 1% раствор – 1 мл, ампулы 3% раствор – 5 мл Глазные капли 1% раствор – 5 мл	Внутривенно капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида* По 1–2 капли 2–3 раза в день
Актовегин (*Actoveginum*)	Ампулы 4% раствор – 2 мл Таблетки 0,2 Мазь (крем) 5% – 20,0	В мышцу, в вену По 1–2 таблетки 3 раза в день (до еды) На пораженные участки
Винпоцетин (*Vinpocetinum*)	Таблетки 0,005; 0,01 Ампулы 0,5% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В вену капельно (с 500 мл *изотонического раствора натрия хлорида*)

Окончание табл. 21

1	2	3
Пентоксифиллин (*Pentoxyphillinum*)	Таблетки (драже) 0,1; 0,2 Ампулы 2% раствор – 5 мл	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза в сутки В вену, в мышцу
Ксантинола никотинат (*Xantinoli nicotinas*)	Таблетки (драже) 0,15; 0,3 Ампулы 15% раствор – 2 мл; 10 мл	По 1–4 таблетки (драже) 3 раза в день (после еды) В вену, в мышцу
Циннаризин (*Cinnarizinum*)	Таблетки 0,025, таблетки (капсулы) 0,075	По 1–3 таблетки (капсулы) 3 раза в сутки (после еды)
Аторвастатин (*Atorvastatinum*)	Таблетки 0, 005; 0,01; 0,02; 0,04	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Фенофибрат (*Fenofibratum*)	Таблетки 0,145	По 1 таблетке 1 раз в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. С чем связано развитие атеросклероза?
2. Что такое липопротеины? Дайте их классификацию.
3. Классифицируйте средства, применяемые при атеросклерозе.
4. В чем заключается механизм действия статинов?
5. Какими свойствами должны обладать средства, применяемые для улучшения мозгового кровообращения?
6. Дайте классификацию и опишите фармакодинамику средств, улучшающих мозговое кровообращение.
7. Какие ЛС обладают нейропротекторным действием?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Мозговой кровоток повышают:

а) *нимодипин*;
б) *кислота ацетилсалициловая*;
в) *ницерголин*;
г) *ловастатин*.

2. Что характерно для *винпоцетина*?

а) в равной степени расширяет мозговые и периферические сосуды;
б) расширяет преимущественно сосуды головного мозга;

в) применяется преимущественно при мигрени;

г) применяется главным образом для улучшения мозгового кровообращения.

3. Укажите ЛС, применяемые при атеросклерозе.

а) *пирацетам*;
б) *нитроглицерин*;
в) *аторвастатин*;
г) *эйконол*.

4. К блокаторам кальциевых каналов, улучшающих мозговой кровоток, относятся ЛС:

а) *сермион*;
б) *циннаризин*;
в) *анаприлин*;
г) *нимодипин*.

5. В чем заключается механизм гиполипидемического действия статинов?

а) уменьшение всасывания холестерина в кишечнике;

б) угнетение синтеза холестерина в печени;

в) уменьшение содержания в крови ЛПНП;

г) повышение устойчивости эндотелия сосудов к повреждению.

Лекарственные средства, влияющие на систему крови

Кровь поддерживает постоянство внутренней среды организма, температуру тела, выполняет защитные функции. Болезни системы крови возникают в результате нарушений процессов кроветворения или свертывания крови.

Общим источником всех форменных элементов крови являются стволовые клетки костного мозга. Пролиферацию и первичную дифференцировку стволовых клеток в сторону эритропоэза и лейкопоэза регулируют специфические гормоны – факторы роста белковой природы (крупномолекулярные пептиды или гликопептиды из 120–175 аминокислотных остатков). В стволовых клетках имеются рецепторы, воспринимающие гормональные сигналы факторов роста, которые стимулируют их дальнейшее деление и созревание в соответствующие клетки крови. Эти гормоны получили название *колониестимулирующие факторы роста*.

Стимулирующее действие на лейкопоэз оказывают также лимфоцитарные регуляторы-цитокины – *интерлейкины*. Основным стимулятором, запускающим дифференцировку и пролиферацию клеток эритропоэза, является гликопептидный гормон почек – *эритропоэтин*.

Средства, влияющие на кроветворение

Средства, стимулирующие эритропоэз

Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к тканям и органам. В этом участвует гемоглобин, обеспечивающий транспорт кислорода.

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся понижением количества гемоглобина или гемоглобина и числа эритроцитов и нарушением транспорта кислорода. Они могут развиваться вследствие массивной острой или хронической кровопотери, при повышенном разрушении эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии), вследствие нарушения кроветворения. Возникает кислородное голодание (гипоксия) в тканях. Анемии сопровождаются повышенной утомляемостью, сонливостью, нарушением внимания, слабостью, ломкостью костей, бледностью кожных покровов, аритмиями и др.

В норме в 1 л крови должно содержаться $3{,}5–5{,}5 \cdot 10^{12}$ эритроцитов. Нормальный уровень гемоглобина (Hb) для женщин – 120–140 ммоль/л, для мужчин – 130–160 ммоль/л.

Одним из основных признаков, по которым классифицируются анемии, является *цветовой показатель*, отражающий степень насыщения эритроцитов гемоглобином. В норме цветовой показатель равен 0,85–1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%). В зависимости от величины этого показателя различают *гипохромные анемии*, при которых дефицит гемоглобина превышает дефицит эритроцитов (цветовой показатель значительно меньше 1), и *гиперхромные анемии*, при которых отмечается больший дефицит эритроцитов по сравнению с гемоглобином (цветовой показатель больше 1). Гипохромные анемии характерны прежде всего для железодефицитных состояний, а гиперхромные анемии развиваются при недостаточности витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

При анемии в крови часто обнаруживаются патологические формы эритроцитов: разнообразной формы и диаметра, незрелые, имеющие ядро.

Гипохромные анемии связаны в основном с недостатком железа и кобальта, необходимых для синтеза гемоглобина. Дефицит железа в организме может возникнуть в результате острой и хронической кровопотери, из-за недостаточного поступления железа с пищей и нарушения его всасывания в ЖКТ, увеличения потребности организма в железе (при беременности, лактации).

Железо поступает в организм с пищей. Основная масса всасывается в верхних отделах тонкого кишечника. Всасывание железа в кровь является довольно сложным процессом, в котором важную роль играет специальный транспортный белок апоферритин. В слизистой оболочке кишечника железо с белком апоферритином образует комплекс ферритин, который обеспечивает прохождение железа через кишечный барьер в кровь. Для нормального всасывания железа необходимы хлористоводородная кислота и пепсин желудочного сока, которые высвобождают железо из соединений и переводят его в ионизированную форму, а также аскорбиновая кислота, которая восстанавливает трехвалентное железо в двухвалентное.

Транспорт поступившего в кровь железа осуществляется с помощью белка трансферрина, синтезируемого клетками печени. Этот транспортный белок доставляет железо к различным тканям.

Основная часть железа используется для биосинтеза гемоглобина в костном мозге, часть железа – для синтеза миоглобина и ферментов, оставшееся железо депонируется в костном мозге, печени, селезенке (рис. 38).

При железодефицитных анемиях используют ЛС железа. Их назначают внутрь и парентерально. В основном лечение проводят препаратами железа для перорального приема. Для улучшения всасывания железа ЛС назначают вместе с разведенной хлористоводородной, аскорбиновой кислотами в разных лекарственных формах.

➢ ЛС железа двухвалентного для перорального применения:

- ЛС сульфата железа: *тардиферон*;
- ЛС сульфата железа с аскорбиновой кислотой: *сорбифер-дурулес*, *диаферрум*;
- ЛС железа глюконата: *ферронал*, *тотема*.

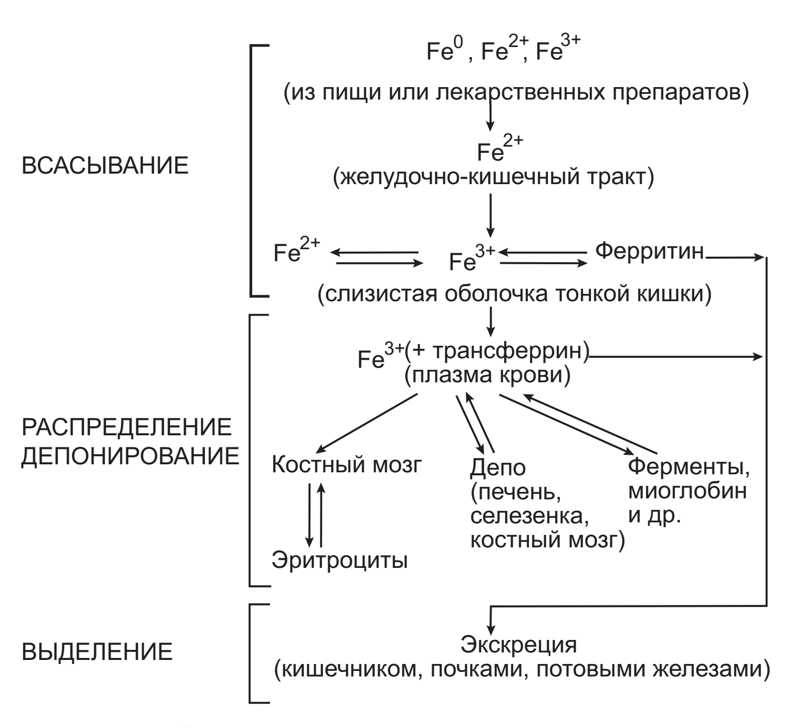


Рис. 38. Всасывание, распределение и выведение железа

➢ ЛС трехвалентного железа в виде полимальтозного комплекса для перорального применения *ферролэнд*, *мальтофер*, *феррум лек*, *ферромед*. Эти макромолекулярные комплексы стабильны и не выделяют железо в виде свободных ионов в ЖКТ. Структура этих ЛС сходна с естественным соединением железа – ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Выпускаются в виде сиропов, жевательных таблеток.

➢ Комбинированные ЛС: *«Феррофол»*, *«Гино-Тардиферон»*, *«Ферретаб»*, *«Мальтофер фол»*, *«Ферромед фол»*, *«Ферролэнд фол»*. В их состав кроме железа входят витамины, фолиевая кислота.

Некоторые компоненты пищи (танин чая, фитин, соли кальция и др.) образуют с железом в просвете ЖКТ трудно всасывающиеся комплексы, поэтому ЛС железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды.

Лекарственные средства железа применяются длительно до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии, по-

этому необходим контроль за уровнем железа в плазме крови. Нежелательные реакции препаратов железа проявляются в виде анорексии, потемнения окраски зубов, тошноты, рвоты, болей в животе, металлического привкуса во рту, запоров.

Лекарственные средства железа противопоказаны при гемолитической анемии, хронических заболеваниях печени и почек, хронических воспалительных заболеваниях. Из-за возможного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ ЛС железа противопоказаны при ЯБЖ, язвенном колите.

При передозировке – кровавый понос, рвота, гемолиз крови. При острых отравлениях ЛС железа применяют *дефероксамин* (*десферал*) для ускорения выведения железа из организма.

При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта применяют ***ЛС для парентерального введения***. С этой целью используют *декстрафер*, *феррум лек*, *ферроксид*, *мальтофер*, *айрон Ф*, *ферინджект* в ампулах и флаконах для внутривенного и внутримышечного введения. При попадании в кровь железо связывается с белком трансферрином. При его недостатке возникает опасность появления в крови свободного железа, которое является капиллярным ядом. Чаще всего трансферрина не достает при почечной недостаточности, поэтому применение парентеральных ЛС железа при заболеваниях почек противопоказано.

При гиперхромных анемиях резко падает количество эритроцитов в крови, а концентрация гемоглобина в каждом эритроците больше, чем в норме. Поэтому эритроциты более интенсивного красного цвета, цветовой показатель превышает единицу, регистрируются незрелые эритроциты (мегалобласты и мегалоциты). Для лечения гиперхромных (макроцитарных) анемий применяют ЛС *витамина* B_{12} и *фолиевую кислоту.* Под их влиянием ускоряется созревание эритроцитов и восстанавливается нормальная картина крови. Используются также комбинированные ЛС железа с *фолиевой кислотой*.

При анемиях различного происхождения (при хронической почечной недостаточности, гипо- и апластической анемиях, злокачественных заболеваниях костного мозга, сепсисе, у недоношенных новорожденных и др.) используются рекомбинантные эритропоэтины – *эпоэтин альфа* (*эпрекс*), *эпоэтин бета* (*мирцера*). Выпускаются в растворах и порошках для инъекционного введения. Возможные нежелательные реакции:

повышение АД, судороги, тромбоэмболические осложнения, аллергические реакции.

При тяжелых формах анемии используется эритроцитарная масса *эриомед* во флаконах для инъекций.

Средства, стимулирующие лейкопоэз

Пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток в сторону лейкопоэза регулируют гормоны белковой природы *колониестимулирующие факторы роста*. Стимулирующее действие на лейкопоэз оказывают также лимфоцитарные регуляторы-цитокины – *интерлейкины*.

Лейкоциты выполняют защитную функцию крови: они осуществляют фагоцитоз (поглощают болезнетворные микробы) и участвуют в продукции антител в лимфоидной ткани. В норме в 1 л крови должно содержаться $(4–8) \cdot 10^9$ лейкоцитов. Недостаток лейкоцитов приводит к лейкопениям и снижению устойчивости организма к инфекциям.

Основными причинами лейкопений являются:

- инфекционные болезни;
- радиационное облучение;
- лучевая терапия;
- прием противоопухолевых ЛС, сульфаниламидов, производных *пирозолона*, *фенотиазина*, антибиотики.

В качестве стимуляторов лейкопоэза используются ЛС и аналоги нуклеиновой кислоты: *натрия нуклеинат*, *метилурацил*. *Натрия нуклеинат* назначают в таблетках 3–4 раза в сутки. Применяют при лейкопении, агранулоцитозе, при химиотерапии злокачественных новообразований. ЛС усиливают не только лейкопоэз, но и процессы регенерации органов и тканей, способствуют восстановлению поврежденных тканей, заживлению ран и т.д. *Метилурацил* выпускается в мазях и суппозиториях.

Пэгфилграстим (*неуластим*), *Филграстим* (*лейкостим*) являются рекомбинантными препаратами колониестимулирующих факторов роста. Применяются при нейтропении в шприцтюбиках или флаконах для парентерального введения.

Противопоказаны данные ЛС при лейкозах, лимфогранулематозе, злокачественных заболеваниях органов кроветворения (табл. 22).

Таблица 22. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на кроветворение**

Название ЛС	Форма выпуска	Способы применения
Ферромед (*Ferromedum*)	Таблетки жевательные 0,1	По 1 таблетке во время еды
Тардиферон (*Tardyferonum*)	Драже 0,257	По 1 драже утром и вечером
Феррум-лек (*Ferrum-Lek*)	Ампулы 2 мл Ампулы 5 мл Жевательные таблетки 0,4 Сироп 100 мл	В мышцу по 2 мл через сутки В вену 5 мл (медленно) По 2–3 таблетки в день По 1 мерной ложке в день
Ферроксид (*Ferroxidum*)	Ампулы 5 мл	В вену 5 мл (медленно)
Кислота фолиевая (*Acidum folicum*)	Таблетки 0,001; 0,005	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Цианокобаламин (*Cyanocobalaminum*)	Ампулы 0,003%; 0,01%; 0,02%; 0,05%; 0,1% раствор – 1 мл	По 1 мл в мышцу, в вену, под кожу
Метилурацил (*Methyluracilum*)	Таблетки 0,5 Суппозитории 0,5 Мазь 5% – 30,0	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки По 1 свече на ночь На пораженные участки

Контрольные вопросы и задания

1. Какие ЛС используются при железодефицитной анемии?

2. В чем заключаются особенности применения ЛС двухвалентного железа? Какие продукты питания рекомендуется употреблять в пищу при лечении ЛС железа для лучшего его усвоения?

3. Назовите нежелательные реакции ЛС железа и признаки передозировки.

4. Какая помощь оказывается при передозировке ЛС железа?

5. Назовите ЛС, эффективные при анемии гиперхромного типа.

6. Какие средства стимулируют лейкопоэз?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. При гипохромных анемиях применяют:

а) *феррум-лек*; в) *тотема*;
б) *натрия нуклеинат*; г) *цианокобаламин*.

2. Укажите ЛС *железа*, назначаемые внутрь.

а) *ферронал*; в) *спейсферрон*;
б) *тардиферон*; г) *метилурацил*.

3. Каким способом вводят *цианокобаламин*?

а) энтерально;
б) парентерально.

4. При каких заболеваниях применяют *метилурацил*?

а) гиперхромной анемии; в) лейкопении;
б) гипохромной анемии; г) трофических язвах.

5. Укажите средство, применяемое при передозировке ЛС железа.

а) *ферроплект*; в) *дэфероксамин*;
б) *цианокобаламин*; г) *метилурацил*.

Лекарственные средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз

В организме функционируют тесно связанные между собой системы – *система свертывания крови* и *система фибринолиза*. Они находятся в динамическом равновесии.

Свертывание крови – это сложный ферментативный процесс, в котором участвует множество факторов свертывания, находящихся в плазме крови, тромбоцитах и тканях: фибриноген (I фактор), протромбин (II фактор), тромбопластин (III фактор), кальций (IV фактор) и др.

В процессе свертывания крови различают три фазы. В первой фазе в момент кровотечения образуется активный тканевой *тромбопластин*. Во второй фазе из протромбина при участии тромбопластина и ионов Ca^{2+} образуется *тромбин*. Для образования протромбина необходимо наличие витамина K. В третьей

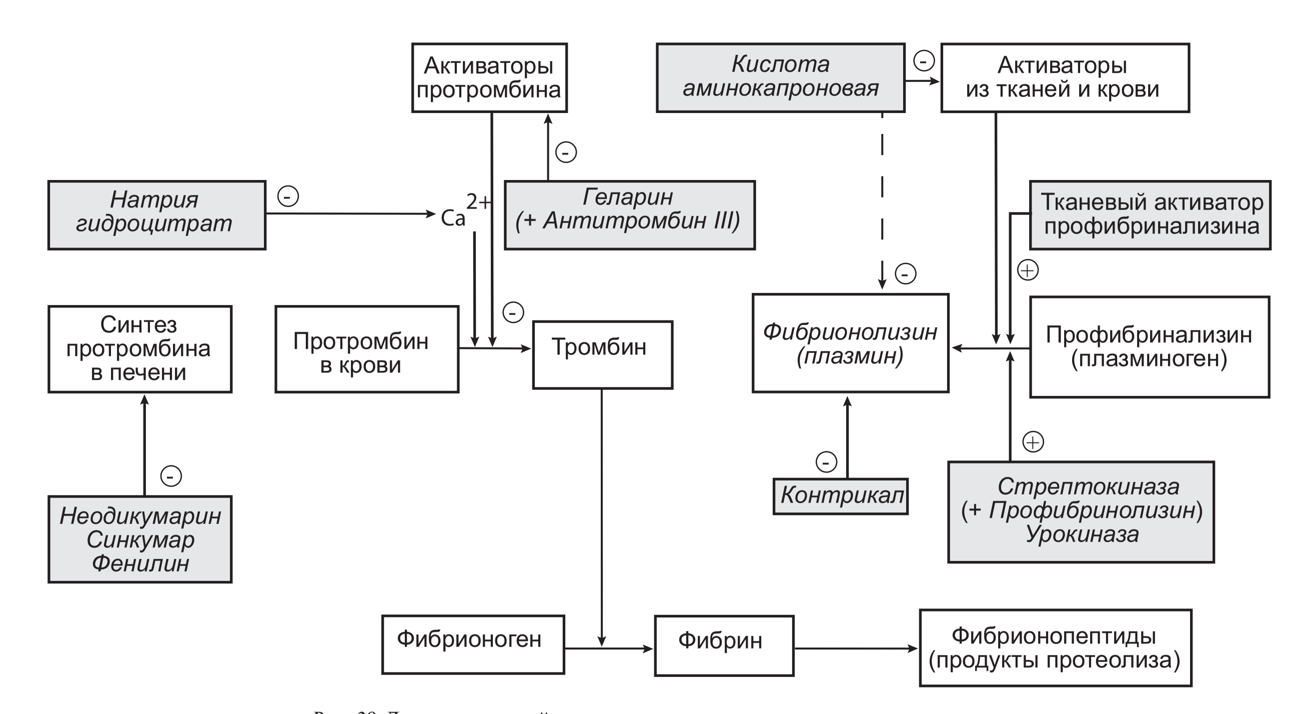


Рис. 39. Локализация действия средств, влияющих на свертывание крови

фазе под влиянием тромбина растворимый белок крови фибриноген превращается в *фибрин* (стадия образования сгустка).

Наряду с системой свертывания крови имеется *противосвертывающая система*, представленная *гепарином*.

Благодаря наличию в организме *фибринолитической системы* возможен переход фибрина в растворимое состояние и растворение сгустка. Этот процесс носит название *фибринолиза* (*тромболизиса*). Состоит он в образовании фибринолизина из плазминогена при участии тканевого активатора профибринолизина и растворения нитей фибрина (рис. 39).

Лекарственные средства, применяемые при повышенном тромбообразовании

Антитромбические средства препятствуют образованию тромба или способствуют его растворению.

Для предупреждения тромбообразования используют антиагреганты, антикоагулянты, а для растворения имеющихся тромбов – тромболитические средства (рис. 40).

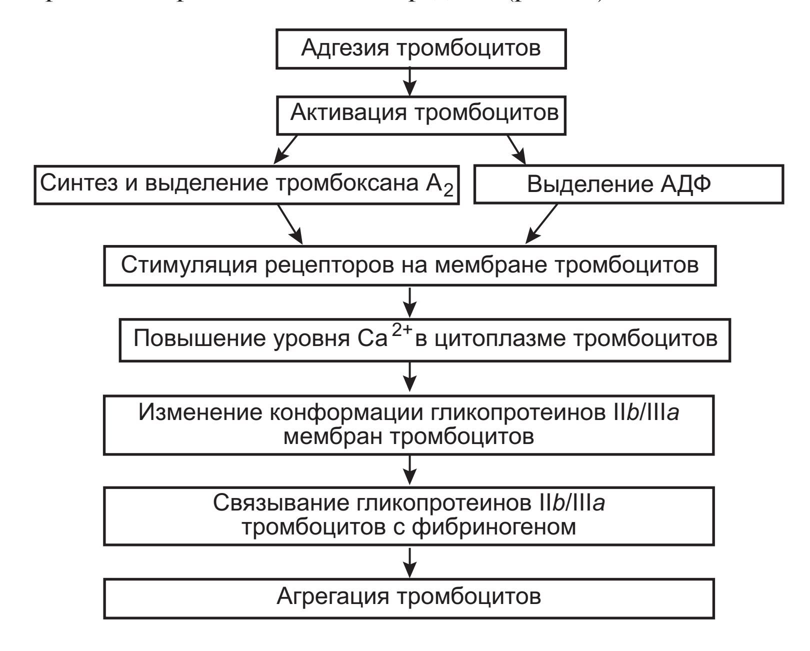


Рис. 40. Схема агрегации тромбоцитов

Антиагрегантные средства. Агрегация (склеивание) тромбоцитов является начальным процессом образования тромба. Она регулируется системой «тромбоксан – простациклин». Оба соединения являются продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты.

Естественным веществом, стимулирующим агрегацию, является *тромбоксан* A_2, образующийся в тромбоцитах. Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E_2, катехоламины.

В эндотелии кровеносных сосудов образуется *простациклин*, препятствующий агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов. Помимо простациклина агрегацию тромбоцитов понижают простагландины E_1, окись азота (NO), гепарин, АМФ, аденозин и др.

Кислота ацетилсалициловая проявляет антиагрегантное действие в небольших дозах (75–325 мг/сут). Угнетает фермент циклооксигеназу в тромбоцитах и препятствует синтезу тромбоксана A_2 (рис. 41). Выпускаются специальные кардиологические средства аспирина: *кардиомагнил*, *аспирин-кардио*, *кардиомагнум*, *магнекард*, *аспикард*, *АСК*, *акард*. Применяются 1 раз в сутки после еды.

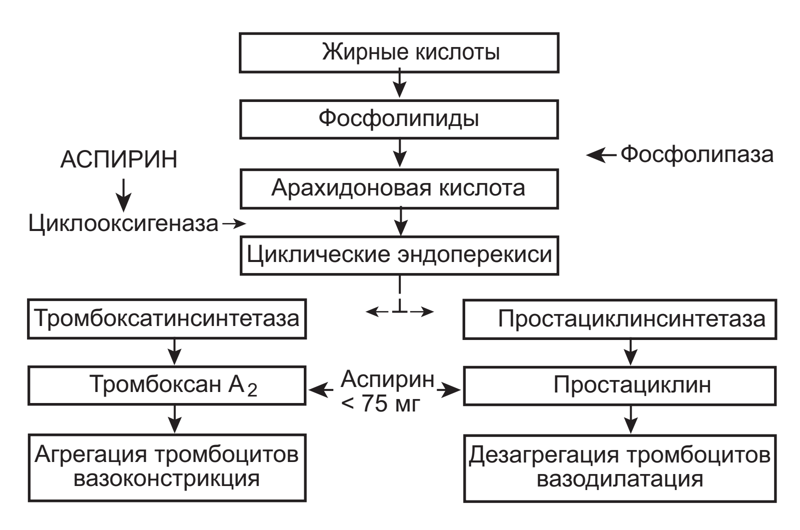


Рис. 41. Антиагрегантное действие кислоты ацетилсалициловой

Клопидогрель (*плавикс*, *лопирел*) угнетает агрегацию тромбоцитов, эритроцитов. Превосходит по антитромботической активности кислоту ацетилсалициловую, блокирует АДФ-рецепторы. Назначается 1 раз в сутки для профилактики инфарктов, инсультов, тромбозов артерий, а также в постинфарктный период. Возможны боль в животе, запор или диарея, кожные высыпания.

Похожим действием обладает *тикагрелор* (*брилинта*), который имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина. *Тикагрелор* применяется с 18 лет в сочетании с ацетилсалициловой кислотой при нестабильной стенокардии, после перенесенных сердечных приступо по 1 таблетке утром и вечером.

Антиагрегантным действием обладают также *дипиридамол* (*курантил*), *пентоксифиллин* (*трентал*) (рис. 42).

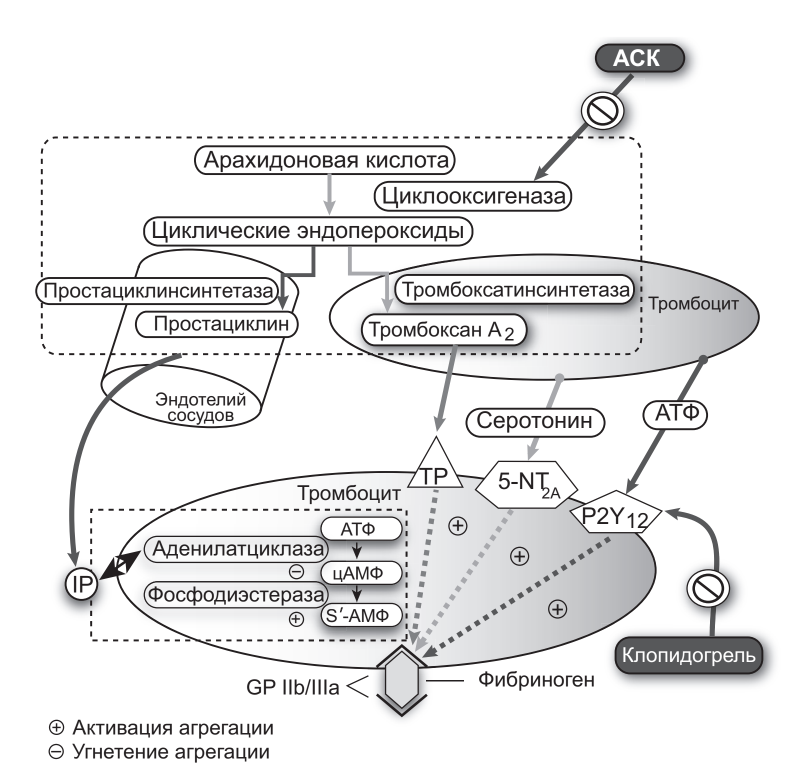


Рис. 42. Механизм действия антиагрегантов

Антикоагулянты прямого действия. Эти вещества оказывают быстрое действие, обусловленное инактивацией факторов свертывания крови.

Гепарин является естественным противосвертывающим фактором. Он оказывает противосвертывающее действие как в организме, так и вне его (в пробирке). Получают из легких крупного рогатого скота. Относительная молекулярная масса 16 000 Да. Для медицинских целей выпускается в виде натриевой или кальциевой соли.

Его противосвертывающее действие заключается в блокаде биосинтеза тромбина и тромбопластина, он тормозит переход протромбина в тромбин, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Гепарин эффективен лишь при парентеральном введении. Его применяют внутривенно, внутримышечно или подкожно. *Гепарин* действует быстро, но относительно кратковременно. При введении в вену угнетение свертывания крови наступает почти сразу и продолжается 4–5 ч. В связи с этим необходимо вводить ЛС через каждые 4–5 ч. При внутримышечном введении эффект продолжается 6–8 ч, а при подкожном – 8–12 ч.

Применяют *гепарин* для профилактики и терапии тромбоэмболий, в остром периоде инфаркта миокарда, для предупреждения свертывания крови при ее переливании, для консервирования донорской крови.

Гепарин применяется также в виде и в составе мазей и гелей при поверхностных гематомах, тромбофлебитах: *лиотон*, *тромблесс*, *гепарин актив*, комбинированные *«Гепарин плюс»*, *«Венитан форте»*, *«Гепарин комби»*, *«Венолайф»*, а также в глазных каплях *«Хилопарин-Комод»*, обладающих увлажняющим действием. Применяется при сухости роговицы глаз.

Гепарин входит в состав ректальных суппозиториев «*Нигепан*» для лечения геморроя, в состав геля *«Контрактубекс»* для рассасывания рубцов.

Нежелательные реакции: может вызывать аллергические реакции (затруднение дыхания, лихорадку, риниты), кровотечения, геморрагии, выпадение волос, остеопороз, гепариновую тромбоцитопению.

При передозировке *гепарина* в качестве его антагониста внутривенно вводят *1% раствор протамина сульфата*. Его получают из спермы рыб. В своем составе содержит фибриноген.

Низкомолекулярные (*фракционированные*) *гепарины* (молекулярная масса около 8000 Да) содержат активный фрагмент классического

гепарина. В отличие от *гепарина* его низкомолекулярные аналоги не оказывают ингибирующего влияния на тромбин. *Далтепарин* (*фрагмин*), *эноксапарин* (*клексан*), *фондапаринукс* (*арикстра*) действуют более длительно и реже вызывают местные гематомы. Выпускают их в готовых к употреблению шприц-тюбиках, ампулах для подкожного введения; назначают 1–2 раза в сутки.

Дабигатрана этексилат (*прадакса*) – обратимый прямой ингибитор тромбина, *Ривароксабан* (*ксарелто*, *ксарива*, *риваксан*, *риваксоред*), *Апиксабан* (*апикса*) – ингибиторы фактора крови Ха, который стимулирует переход протромбина в тромбин. Они применяются для профилактики инсульта при сердечно-сосудистых заболеваниях, тромбоэмболий после операций на суставах 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Выпускаются в капсулах и таблетках. Из нежелательных реакций возможны кровотечения, анемия, тахикардия.

Натрия цитрат связывает ионы Ca^{2+} и тормозит процесс свертывания крови в первой и второй фазах. В качестве антикоагулянта его в организм не вводят, так как резкое падение концентрации ионов Ca^{2+} в крови вызывает нарушение функции сердца и ЦНС. Используют *натрия цитрат* только для консервирования донорской крови в виде 4–5% растворов.

Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К, который необходим для синтеза протромбина в печени. Эффективны лишь при введении в организм. Терапевтический эффект достигается максимума через 15–30 ч и продолжается несколько суток. Такое медленное развитие эффекта объясняется тем, что при введении этих ЛС в крови еще какое-то время циркулируют полноценные факторы свертывания. ЛС антикоагулянтов непрямого действия в среднем действуют около 2–4 дней и обладают способностью к кумуляции (табл. 23).

Применяют непрямые антикоагулянты внутрь для длительной профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, тромбоэмболий, тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда.

Варфарин – начало действия наступает через 12 ч, продолжительность эффекта – максимально 5 дней. Схема назначения индивидуальна. Снижают действие *варфарина* продукты питания, содержащие витамин К. Аналогичным действием обладает *фениндион* (*фенилин*).

Нежелательные реакции этих ЛС связаны с изменением свертываемости крови и с повышением проницаемости капилляров: кровотечение, гематурия, кровоизлияния в мышцы, а также могут быть аллергические реакции, выпадение волос,

Таблица 23. **Сравнительная характеристика антикоагулянтов**

Лекарственные средства	Локализация действия	Механизм действия	Путь введения	Скорость развития эффекта	Продолжительность действия	Длительность применения	Антагонисты
Антикоагулянты прямого действия (гепарины[1])	Кровь	Нарушение прекращения протромбина в тромбин в крови	Парентеральный	Быстрая (секунды[2], минуты)	Часы	Часы, дни	*Протамина сульфат*
Антикоагулянты непрямого действия (*варфарин*)	Печень	Нарушение биосинтеза факторов свертывания (в частности, протромбина) в печени	Энтеральный	Медленная (часы)	Дни	Недели	*Фитоменадион* (*витамин* K_1)

[1]Естественный гепарин приводит также к инактивации тромбина.

[2]При внутривенном введении.

дисфункция печени, «синдром отмены». ЛС антикоагулянтов непрямого действия проникают через плаценту и могут оказывать тератогенное действие, поэтому они противопоказаны при беременности. Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является *витамин К* (*викасол*). Противосвертывающие вещества противопоказаны при гематуриях, гемофилии, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, патологии печени, почек, беременности.

Фибринолитические (тромболитические) средства. Они являются активаторами плазминогена, способны растворять уже образовавшиеся тромбы. Используют при инфаркте миокарда, острых тромбозах и тромбоэмболиях. Более активны при свежих тромбах.

Стрептокиназа – фермент, продуцируемый гемолитическим стрептококком. Активирует систему фибринолиза, способствует образованию фибринолизина. Вводят внутривенно капельно. *Стрептокиназа* более эффективна, чем *фибринолизин*.

Нежелательные реакции: головная боль, озноб, аллергические реакции, боль по ходу вены.

Стрептокиназа входит в состав ректальных суппозиториев *«Дистрептаза»*, обладающих рассасывающим, противовоспалительным действием. Применяется при воспалительных заболеваниях органов малого таза, геморрое.

Тенектеплаза – рекомбинантный активатор плазминогена. Обладает более выраженным сродством к *фибрину*. Выпускается в порошке для приготовления раствора для внутривенного введения.

Гемостатические лекарственные средства

Гемостатические, или ***антигеморрагические***, ***средства*** способствут остановке кровотечения. Названный эффект может быть достигнут двумя путями: активацией процесса свертывания (прокоагулянты, проагреганты) или ингибированием процесса фибринолиза (антифибринолитические).

Проагрегантные средства. *Этамзилат* (*дицинон*) обладает капилляроукрепляющим и ангиопротекторным (нормализующим метаболические процессы в стенке кровеносных сосудов, уменьшающим проницаемость сосудистой стенки и улучшающим микроциркуляцию) действием. Применяется для

профилактики и остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений. Нежелательные реакции: изжога, гиперемия лица, головокружение, снижение АД.

Прокоагулянты прямого (местного) действия. Используют их местно для остановки кровотечения. Это ЛС естественных факторов свертывающей системы.

Тромбин – естественный компонент системы свертывания крови, превращающей фибриноген в фибрин. Обладает быстрым и мощным ферментативным действием. Для применения в медицинской практике получают из плазмы крови доноров. Назначают только местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов. Раствор *тромбина* готовят *ex tempore* на *изотоническом растворе хлорида натрия*. Им пропитывают стерильный марлевый тампон или гемостатическую губку, которые накладывают на кровоточащую рану. Введение в вену и в мышцу не допускается.

Для местной остановки кровотечения применяют *гемостатические губки* (*«Тахокомб»*), *кровоостанавливающие пластыри* (*«Веропласт»*), *гемостатические повязки*.

Алюстат, *алюфер*, *гамастат* – ЛС, содержащие алюминий и железо. Оказывают местное гемостатическое действие за счет вяжущих свойств, а также антисептическое и противоотечное действие. Наносят непосредственно на рану.

Фибриноген – естественная составная часть крови. В организме под влиянием тромбина он превращается в фибрин и образуется тромб. ЛС получают из плазмы крови человека. Применяют при кровотечениях, связанных с пониженным содержанием фибриногена в крови в травматологической, хирургической, гинекологической практике, при гемофилии. Вводят раствор *фибриногена* в вену через систему с фильтром капельно.

Прокоагулянты общего действия. Повышают синтез естественных факторов свертывания крови и применяются для остановки внутренних кровотечений.

Менадион (*викасол*) – синтетический аналог витамина K_3, который принимает участие в синтезе протромбина в печени. Показаниями для применения *викасола* являются гипотромбинемия и кровоточивость при различных состояниях, вызванных недостаточностью витамина K в организме, передозировка антикоагулянтов непрямого действия. ЛС витамина K могут вызывать аллергические реакции (сыпь, зуд, эритема, бронхоспазм).

При кровотечениях различного происхождения используют растительные кровоостанавливающие средства, содержащие витамин K: *лист крапивы*, *трава пастушьей сумки*, *трава тысячелистника*, *трава перца водяного*, *цветки арники*, *кора калины* и др.

Кальций – обязательный участник процесса свертывания крови. Он активирует фермент тромбопластин и способствует образованию тромба. Под влиянием ионов Ca^{2+} повышается агрегация тромбоцитов.

Соли кальция – *кальция хлорид* и *кальция глюконат* – применяются при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, связанных с пониженным содержанием ионов Ca^{2+} в крови. Вводятся в вену и в мышцу. Можно применять внутрь, местно.

Антифибринолитические средства **(*ингибиторы фибринолиза*).** Эти ЛС применяют для остановки кровотечения при повышенном фибринолизе. Их разделяют на две группы: синтетические ингибиторы; ингибиторы животного происхождения.

Кислота аминокапроновая – синтетическое ЛС, тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин, а также угнетает действие фибринолизина. Назначают при различных состояниях с повышенной фибринолитической активностью крови (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железах, массивных переливаниях крови, легочном кровотечении при туберкулезе, передозировке фибринолитических средств и др.). Применяют внутрь и внутривенно капельно.

Нежелательные реакции: возможность головокружения, тошнота, понос, сонливость, изжога.

Таким же механизмом действия обладает *кислота транексамовая* (*транексам*, *транекс*, *гемастад*), выпускаемая в ампулах и таблетках. Обладает также противовоспалительным и противоаллергическим действием.

Апротинин (*апротекс*, *гордокс*) – антиферментный препарат, получаемый из поджелудочных желез, легких убойного скота. Ингибирует активность фибринолизина и других ферментов. Вводят с лечебной целью внутривенно капельно. Применяют в комплексной терапии ИБС, инфаркте миокарда, острых панкреатитах.

Возможные нежелательные реакции: аллергические реакции (табл. 24).

Для лечения гемофилии разных типов применяются специальные ЛС, содержащие факторы свертывания человека VIII, XIX, X (*вилате*, *коагуляционный фактор* XIX и др.).

Таблица 24. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на свертывание крови и фибринолиз**

Название ЛС	Форма выпуска	Способы применения
Гепарин (*Heparinum*)	Флаконы, ампулы по 1 мл; 2 мл; 5 мл (в 1 мл – 5000 ЕД, 25 000 ЕД)	В вену, в мышцу, под кожу
Гепариновая мазь (*Unguentum Heparini*)	Мазь по 25,0; 30,0; 50,0; 100,0 – 100 ЕД	На пораженные участки 1–3 раза в сутки
Надропарин (*Nadroparinum*)	Шприц-тюбики по 0,2 мл; 0,3 мл; 0,4 мл; 0,6 мл; 0,8 м; 1 мл (в 1 мл – 25 000 ЕД)	Под кожу по 0,3 мл 1 раз в сутки
Стрептокиназа (*Streptokinasum*)	Флаконы 750 000 ЕД, 1 500 000 ЕД сухого вещества	Перед применением растворяют в *изотоническом растворе натрия хлорида*. В вену капельно
Клопидогрел (*Clopidogrelum*)	Таблетки 0,075; 0,15	По 1 таблетке 1 раз в сутки
Тромбин (*Thrombinum*)	Флаконы 12 ЕД сухого вещества	Перед применением порошок растворяют в 10 мл *изотонического раствора натрия хлорида*. Применяют только местно!
Фибриноген (*Fibrinogenum*)	Флаконы 1,0; 2,0 сухого вещества	Растворяют в *изотоническом растворе натрия хлорида*. В вену капельно
Викасол (*Vikasolum*)	Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1 мл в мышцу
Кальция хлорид (*Calcii chloridum*)	Ампулы 10% раствор – 5 мл; 10 мл	Только в вену по 5–10 мл (медленно)
Этамзилат (*Etamsylatum*)	Таблетки 0,25 Ампулы 5% раствор – 1 мл; 12,5% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки В мышцу 1–2 мл 1–2 раза в сутки
Кислота аминокапроновая (*Acidum aminocapronicum*)	Флаконы 5% раствор – 100 мл	В вену капельно
Апротинин (*Aprotininum*)	Флаконы (ампулы) 100 000 ЕД; 200 000 ЕД	В вену капельно, растворить в *растворе натрия хлорида*

Плазмозамещающие растворы

Плазмозамещающие растворы назначают при больших кровопотерях, шоках различного происхождения, интоксикациях и других изменениях гемодинамики.

По функциональным свойствам и назначению их делят на гемодинамические и дезинтоксикационные.

Гемодинамические средства используют для лечения и профилактики шока, при острой кровопотере, сепсисе и др. Используются растворы декстрана, крахмала, поливинилпирролидона, желатина с большой молекулярной массой – 60 000 Да: *полиглюкин*, *рондекс*, *неорондекс*, *декстраван*, *гамовен*. Длительно циркулируя в крови, они восстанавливают АД, а затем постепенно выводятся из организма.

Противопоказаны при травмах черепа, повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг, заболеваниях почек, сердечной недостаточности.

Дезинтоксикационные средства используются для связывания и быстрого выведения из организма токсических веществ, увеличивают диурез. Относятся растворы декстрана с молекулярной массой 30 000–40 000 Да: *реополиглюкин*, *гемодез*, *реоглюман*, *неогемодез*, *микродез*.

Противопоказаны при бронхиальной астме, заболеваниях почек, кровоизлиянии в мозг, сердечной недостаточности.

Солевые растворы применяют при патологических состояниях (рвота, понос, ожоги, отравление и др.), которые приводят к обезвоживанию организма и нарушению кислотно-щелочного равновесия. Для коррекции нарушений электролитного баланса применяют: *изотонический раствор натрия хлорида*, *раствор Рингера – Локка*, полиионные растворы *«Дисоль»*, *«Трисоль»*, *«Ацесоль»*, *«Панангин»*, *«Квинтасоль»*, *«Ионостерил»* и др.

Противопоказаны: кровоизлияния в мозг, острый нефрит, склонность к аллергическим реакциям.

Средства для парентерального питания применяются при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью (нарушении энтерального питания, упорной рвоте, поносе, непроходимости ЖКТ, операциях на глотке, пищеводе и желудке, истощении организма и др.). ЛС для парентерального питания являются источниками азота. Получают их из плазмы крови крупного рогатого скота, свиней, человека: *аминостерил*, *аминоплазмаль*, *полиамин*, *аминовен*, *альбумин*, а также ЛС аминокислот – *кислота глутаминовая*, *метионин* и др. Аминокислоты

в организме участвуют в синтезе белков, ферментов, гормонов, а также способствуют обезвреживанию токсических веществ.

Противопоказаны при острых нарушениях гемодинамики, нарушениях сердечной деятельности, кровоизлиянии в мозг, острой печеночной и почечной недостаточности.

Выпускаются вышеуказанные ЛС во флаконах по 100 мл; 200 мл; 400 мл; 500 мл и вводятся в вену капельно.

Дефицит жирных кислот восполняется с помощью жировых эмульсий – *липовеноз*, *липофундин*, *интралипид*.

Наиболее ценным энергетическим веществом является *глюкоза*, которая используется в виде 20–40% растворов.

Выпускается трехкамерный мешок *кабивен* с растворами аминокислот, глюкозы и жировой эмульсией (табл. 24).

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните фармакодинамику антикоагулянтов прямого и непрямого действия, укажите показания к применению.
2. Назовите ЛС, используемые для предупреждения и рассасывания тромбов.
3. Что используется при передозировке антикоагулянтов непрямого действия?
4. Какой основной механизм действия *гепарина*? Что такое низкомолекулярные гепарины?
5. С какой целью применяется *гепарин*?
6. Что применяется при передозировке *гепарина*?
7. Какие ЛС оказывают фибринолитическое действие? Перечислите показания к их применению.
8. В каких случаях применяют *кислоту аминокапроновую*?
9. Какие ЛС применяются для остановки капиллярных кровотечений?
10. Какие плазмозамещающие жидкости применяются при острых интоксикациях?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Что характерно для *кислоты ацетилсалициловой*?

а) обладает антиагрегантной активностью;
б) обладает фибринолитической активностью;
в) угнетает синтез тромбоксана.

2. Укажите антикоагулянты непрямого действия.

а) *гепарин*;
б) *тромбин*;
в) *варфарин*;
г) *викасол*;
д) *дицинон*.

3. С какой целью в медицинской практике применяют антиагреганты?

а) только для растворения свежих тромбов;
б) только для предупреждения образования тромбов.

4. Что характерно для *гепарина*?

а) эффективен при приеме внутрь;
б) эффективен при парентеральном введении;
в) нарушает свертывание крови *in vivo* и *in vitro*;
г) нарушает активность протромбина.

5. Что характерно для антикоагулянтов непрямого действия?

а) вводятся внутрь;
б) вводятся парентерально;
в) действие развивается сразу и длится 6–8 ч;
г) действие развивается медленно и длится 2–4 дня;
д) кумулируют.

6. Какие ЛС повышают свертывание крови?

а) *витамин К*;
б) *кислота аминокапроновая*;
в) *тромбин*;
г) *фраксипарин*;
д) *фибриноген*.

7. В чем заключается механизм противосвертывающего действия антикоагулянтов непрямого действия?

а) угнетают синтез протромбина в печени;
б) нарушают переход протромбина в тромбин;
в) ингибируют тромбин.

8. С какой целью применяют фибринолитические средства?

а) только для предупреждения тромбообразования;
б) только для растворения свежих тромбов.

Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения

Система пищеварения находится под постоянным влиянием факторов внешней среды, в первую очередь характера питания, условий труда и быта. Нарушения секреторной и моторной функций пищеварительного тракта возникают при многих заболеваниях и патологических состояниях. Для регулирования и нормализации деятельности органов системы пищеварения используют различные ЛС.

Средства, влияющие на аппетит

Аппетит регулируется сложной нейрогуморальной системой. Ведущая роль принадлежит пищевым центрам, расположенным в гипоталамусе, – центру голода и центру насыщения. Взаимоотношение между этими центрами таково, что при возбуждении одного тормозится активность другого.

Средства, повышающие аппетит. Снижение аппетита является симптомом ряда заболеваний и может привести к истощению. Для регулирования аппетита используются *горечи*. Они действуют рефлекторно, раздражают вкусовые рецепторы языка и слизистой оболочки полости рта, что ведет к возбуждению центра голода, а затем к усилению секреции желудочных и других пищеварительных желез.

К горечам относятся средства растительного происхождения: *трава полыни горькой*, *трава тысячелистника*, *трава золототысячника*, *листья вахты трехлистной*, *корень одуванчика*, а также комбинированные ЛС «*Желудочные капли*», «*Шведская горечь*» и др. Применяют горечи для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения, при гипоацидном гастрите. Их принимают за 15–20 мин до еды.

Повышают аппетит также инсулин, нейролептики, анаболические стероиды.

Средства, снижающие аппетит. *Анорексигенные средства* ускоряют возникновение чувства насыщения, действуя на пищевой центр, стимулируя в нем центр насыщения, что приводит к угнетению центра голода. Это позволяет снизить количество и калорийность принимаемой пищи, т.е. облегчает соблюдение диеты.

Анорексигенные средства применяются в основном при лечении алиментарного ожирения, которое приводит к нарушению обмена веществ, заболеваниям сердечно-сосудистой системы и др.

К ним относится *сибутрамин*, обладающий также антидепрессивным действием. При применении возможны запоры, чрезмерная потеря аппетита. В настоящее время не применяется из-за нежелательных реакций со стороны ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы.

Для снижения массы тела используется *орлистат* (*ксеникал*, *фигурин*, *орлислим*). Это ЛС инактивирует желудочно-кишечные липазы, что препятствует всасыванию липидов из кишечника. Из ЖКТ не абсорбируется.

Средства, влияющие на функции желудка

Различают секреторную и моторную (двигательную) функции желудка, которые регулируются вегетативной нервной системой. Парасимпатические нервные волокна оказывают возбуждающее воздействие, а симпатические – угнетающее влияние на секрецию и моторику пищеварительного канала.

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции желудка

Слизистая желудка секретирует несколько ферментов, главным из которых является пепсиноген. Для его превращения в активный фермент – пепсин – необходима резко кислая среда, как и для его протеолитического действия (оптимальная активность пепсина проявляется при pH 1,4–2,0; при pH 4,0 и выше пепсин не работает). Для этого обкладочные клетки желез желудка одновременно с секрецией главными клетками пепсиногена секретируют хлористоводородную кислоту.

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Париетальные клетки желудка содержат М-холинорецепторы и гастриновые рецепторы. Ацетилхолин и гастрин стимулируют секрецию соляной кислоты преимущественно непрямым путем, увеличивая высвобождение гистамина. Гистамин активизирует H_2-гистаминовые рецепторы париетальных клеток и усиливает секрецию соляной кислоты (рис. 43).

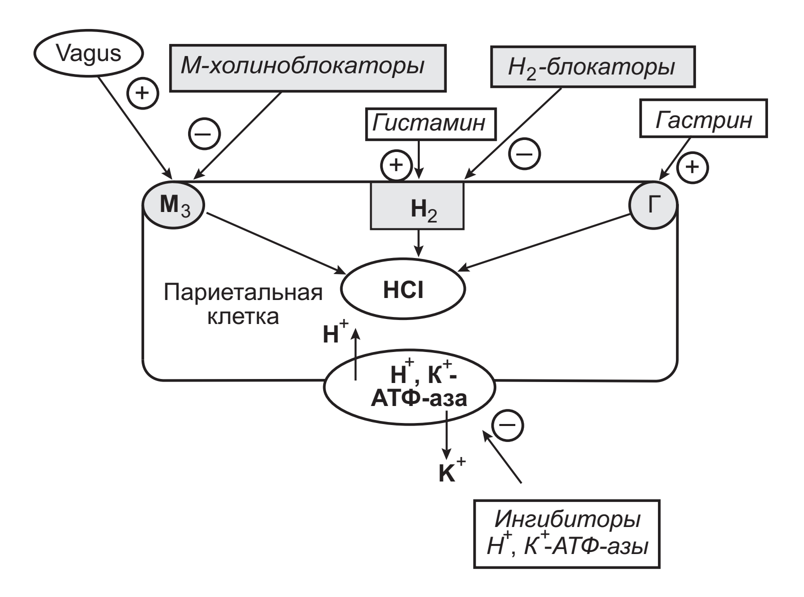


Рис. 43. Механизм действия средств, снижающих секрецию соляной кислоты желудочного сока

Имеется ряд веществ, образующихся в организме, которые угнетают секрецию желез желудка. К ним относятся секретин, холецистокинин, простагландины и др.

Средства, применяемые при пониженной секреции желез желудка

Секреция желез желудка находится под контролем блуждающего нерва, а также ряда гормонов ЖКТ и других эндогенных веществ. Повышение тонуса блуждающего нерва, а также высвобождение гастрина и гистамина усиливают секреторную активность желудка.

Основные ферменты желудочного сока – пепсин, химозин, липазы. Пепсин и химозин – протеолитические ферменты, которые расщепляют белки до полипептидов и аминокислот. Липазы желудочного сока расщепляют жиры до глицерина и жирных кислот.

При недостаточности желез желудка применяют вещества, стимулирующие секрецию, или средства заместительной терапии.

Средства заместительной терапии. При недостаточности секреции в желудке используют ЛС, содержащие энзимы желудочного сока и соляную кислоту, которые восполняют их недостаток в желудке.

При недостаточности секреции кислоты используются *кислота хлористоводородная разведенная* по 20—40 капель с водой до еды или во время еды (через соломинку).

Ацидин-пепсин (*бетацид*) – таблетки, содержащие одну часть пепсина и четыре части ацидина (бетаина гидрохлорида), который в желудке отделяет свободную хлористоводородную кислоту. Принимают по 1—2 таблетки в растворенном виде во время или после еды.

Средства стимулирующей терапии. Для усиления секреторной деятельности желез желудка используются ЛС подорожника: *Сок подорожника* и гранулы *плантаглюцид*. Они содержат сумму полисахаридов подорожника большого и блошного. Стимулируют секрецию при наличии в слизистой желудка функционально способных клеток, оказывают спазмолитическое и противовоспалительное действие. Назначают при гастритах, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки с пониженной кислотностью. Обладают также противовоспалительным, регенерирующим, кровоостанавливающим действием. Применяют за 15—30 мин до еды 3 раза в день пациентам старше 12 лет.

Сокогонным действием обладают горечи, углекислые минеральные воды, фруктовые кислые соки.

Для диагностики функционального состояния желудка применяют *гистамин*. Он стимулирует H_2-гистаминовые рецепторы желудка, что приводит к значительной секреции желудочного сока при сохраненной секреторной активности.

Средства, применяемые при повышенной секреции желез желудка

Ряд заболеваний системы пищеварения (ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты и др.) сопровождаются повышенной секрецией желудочного сока. Для лечения этих заболеваний используются ЛС:

- нейтрализующие соляную кислоту (антациды);
- снижающие продукцию желудочного сока и соляной кислоты (антисекреторные ЛС);

• защищающие слизистую оболочку от механического и химического повреждения (гастроцитопротекторы).

Антацидные средства. ***Антациды*** представляют собой основания, которые вступают в химическую реакцию с соляной кислотой желудочного сока, нейтрализуют ее, т.е. оказывают противокислотное действие, уменьшают пептическую активность желудочного сока, нормализуют моторную функцию желудка, устраняют изжогу, ослабляют боль, обладают адсорбирующим и обволакивающим действием. Их применяют при различных видах диспепсий, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, изжоге и др.

В качестве антацидных средств используют соли, оксиды, гидроксиды металлов (магния, алюминия, кальция).

В основу классификации антацидов положена их способность к всасыванию. Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся – действуют преимущественно в ЖКТ. Следует отметить, что такое подразделение антацидов относительно условно и основано на степени всасывания, поэтому некоторые ЛС (например, *кальция карбонат* и *магния оксид*) разные авторы включают в разные группы.

Хорошо всасывающимся в ЖКТ антацидом безусловно является *натрия гидрокарбонат* (*натрия бикарбонат*, *питьевая сода*). Обычно к группе всасывающихся антацидов относят и *кальция карбонат осажденный*, который абсорбируется примерно на 10%, в связи с чем при его применении существует достаточно большой риск развития системных эффектов.

Наиболее привлекательным свойством *натрия гидрокарбоната* является быстрое наступление эффекта, но продолжительность действия препарата очень короткая. В течение 15–20 мин он приводит к увеличению внутрижелудочного pH до 7 и выше, что вызывает развитие *синдрома отдачи* с вторичным повышением секреции соляной кислоты. Усилению секреции кислоты способствует и выделение в процессе реакции нейтрализации углекислого газа, растягивающего стенки желудка и вызывающего болевой синдром. У больных с глубоким язвенным дефектом растяжение стенок желудка чревато перфорацией. Углекислый газ вызывает также отрыжку и метеоризм.

Системное действие *натрия гидрокарбоната* может проявляться развитием алкалоза, клиническими признаками которого являются слабость, головная боль, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, спазмы мышц и судороги. Риск алкалоза особенно высок у пациентов с нарушением функции почек. На фоне алкалоза может развиваться гипокалиемия. Кроме того, *гидрокарбонат натрия* приводит к ощелачиванию мочи и способствует образованию фосфатных камней.

Кальция карбонат взаимодействует с соляной кислотой медленнее, чем *натрия гидрокарбонат*. В результате взаимодействия выделяется также углекислый газ. При длительном приеме всасыванию подвергается примерно 10% принятого *кальция карбоната*, что может привести к развитию гиперкальциемии, особенно у больных с нарушенной функцией почек. При длительном применении *кальция карбоната* возможно развитие запоров и образование камней в почках. Гиперкальциемия также угнетает продукцию паратгормона, вызывая задержку выведения фосфора и накопление фосфата кальция, что ведет в свою очередь к кальцификации тканей и развитию нефрокальциноза. При применении *кальция карбоната* может развиваться алкалоз. *«Ренни»*, *«Рэниксзон»* – комплексные ЛС, содержащие *кальция* и *магния карбонат*.

Жевательные таблетки *«Альгиномакс»* содержат натрия альгинат, который в кислом содержимом желудка образует альгинатный гель, который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод, а также дополнительно защищает слизистую оболочку пищевода.

Группа невсасывающихся антацидов включает прежде всего ЛС алюминия и магния. Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается медленнее, чем у всасывающихся ЛС, но продолжается дольше – 2,5–3 ч. Они превосходят всасывающиеся антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Невсасывающиеся антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами: они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока, обладают обволакивающим цитопротективным действием, связанным с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов.

К невсасывающимся антацидам относятся ЛС, содержащие соединения алюминия и магния: суспензии *«Альмагель»*, *«Альмагель А»*, *«Альмагель Нео»*, *«Альмокс»*; таблетки *«Гастал»*, *«Алюмаг», «Маалокс»* и др. (в составе — *магния* и *алюминия гидроксиды*); гели, содержащие *алюминия фосфат*, — *«Гефал»*, *«Фосфалюгель»* и др. Их применяют по 1–2 дозировочных ложки или по 1–2 таблетки через 1 ч после еды и перед сном. Системного алкалоза при их применении не возникает, но при длительном использовании возможны нежелательные реакции: остеопороз, энцефалопатия, анемия, нарушение памяти. Они усиливаются при нарушении выделительной функции почек. Особенно опасны в этом плане алюминийсодержащие антациды.

Антисекреторные средства

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. Препятствуют действию гистамина на париетальные клетки, понижая их секреторную активность. Они подавляют секрецию, ускоряют заживление язв, устраняют дневные и ночные боли, оказывают кровоостанавливающее действие. Применяют H_2-гистаминоблокаторы при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, пептическом эзофагите, гастрите и др.

Циметидин является ЛС 1-го поколения этой группы, которое в настоящее время практически не применяется из-за нежелательных реакций: головная боль, чувство усталости, сонливость, кожная сыпь. Обладает антиандрогенной активностью, в связи с чем может вызвать у мужчин нарушение половой функции и гинекомастию (увеличение грудных желез). Угнетает микросомальные ферменты печени, поэтому может потенцировать действие ряда ЛС, метаболизирующихся в печени. При длительном применении может вызвать лейкопению. Отменять его необходимо постепенно («синдром отмены»).

Ранитидин — представитель 2-го поколения блокаторов H_2-рецепторов гистамина. Он оказывает более выраженное тормозящее действие на секрецию соляной кислоты и почти не вызывает нежелательные реакции. Редко отмечаются головная боль, утомляемость, понос или запор. Назначают 1–2 раза в сутки.

Фамотидин (*квамател*) активнее *ранитидина* и действует более продолжительно, является ЛС 3-го поколения. Назначают на ночь. Он практически не вызывает нежелательных реакций,

антиандрогенное действие у него отсутствует, на микросомальные ферменты не влияет.

Блокаторы «протонового насоса» (H^+, K^+-АТФ-азы). Общий конечный путь стимуляции секреции (гистамином, гастрином, ацетилхолином и другими факторами) реализуется на уровне внешней мембраны париетальных клеток с помощью энергозависимого механизма (помпы) обмена ионов калия на ионы водорода. Для этого в мембране есть специфическая H^+, K^+-АТФ-аза, обеспечивающая не только продукцию соляной кислоты, но и поступление в кровь ионов K^+ (рис. 44). Ингибиторы H^+, K^+-АТФ-азы необратимо блокируют протоновый насос париетальных клеток слизистой, тем самым угнетая выделение соляной кислоты через секреторную мембрану.

Поскольку связь необратимая, восстановление активности фермента происходит медленно за счет синтеза новых его порций в течение 4–5 дней – отсюда стабильный и длительный эффект блокады помпы.

К этой группе ЛС относятся *омепразол* (*омез*, *омепрол*, *омез инста*), *лансопразол* (*лансазол*), *рабепразол* (*рабезол*), *пантопразол* (*пантап*, *пантасан*, *контролок*, *нольпаза*, *пантаза*), *эзомепразол* (*эзокар*, *эманера*, *эзолок*). Данные ЛС проявляют

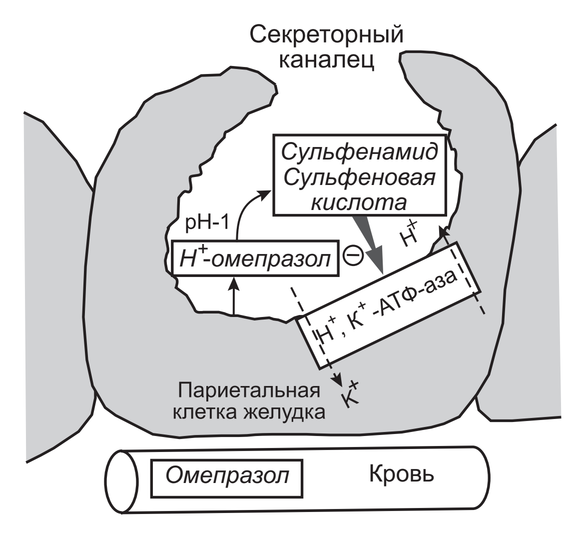


Рис. 44. Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протоновый насос (H^+, K^+-АТФ-азу) париетальных клеток желудка

наиболее выраженный антисекреторный эффект, что приводит к снижению секреции хлористоводородной кислоты независимо от природы раздражителя. Обладают высокой эффективностью при ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки. Являются пролекарствами. Их метаболиты активно необратимо связываются с ферментом. Назначают внутрь 1 раз в сутки утром или вечером. Нежелательные реакции: тошнота, головокружение, аллергические реакции. Используется также парентеральное введение препаратов этой группы.

М-холиноблокаторы. Их применяют иногда для лечения ЯБЖ при повышенном тонусе блуждающего нерва. При курсовом лечении ЛС этой группы проявляют многочисленные нежелательные реакции (тахикардия, сухость во рту, нарушение зрения, затруднение мочеиспускания, запоры), поэтому неселективные М-холиноблокаторы, такие как *атропин*, в настоящее время не используются.

Гастроцитопротекторы. Это средства, защищающие слизистую оболочку желудка от химических, механических и других повреждений. В основном такие ЛС предназначены для лечения ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, гастритов.

Традиционно для защиты слизистой используют обволакивающие, вяжущие, адсорбирующие средства, создающие механическую защиту слизистой оболочки. Аналогичным действием обладают некоторые ЛС висмута и алюминия.

Висмута субцитрат (*де-нол*, *де-висмут*, *улькавис*) представляет собой коллоидную суспензию. В кислой среде желудка *де-нол* образует на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует их рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Препарат увеличивает синтез простагландинов и бикарбонатов, стимулирует образование слизи. Нежелательные реакции ЛС практически не вызывает. Каловые массы во время приема ЛС *висмута* приобретают темный (черный) цвет, появляется металлический привкус во рту.

Сукральфат (*вентер*) – ЛС местного действия. Представляет собой вязкий гель, состоящий из сахарозы и гидроксида алюминия. В кислой среде происходит его полимеризация и образуется клейкое вещество, которое покрывает язвенную поверхность. Назначают до еды и перед сном. Из нежелательных реакций возможны запоры, тошнота, сухость ротовой полости.

В слизистой оболочке желудка синтезируются простагландины E_1, которые повышают устойчивость клеток слизистой к повреждающим факторам, улучшают кровообращение в слизистой оболочке, повышают продукцию слизи, угнетают секрецию соляной кислоты, т.е. являются гастропротекторами.

Средства, применяемые при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ухудшение кровоснабжения и образование язв в периоды обострений. В развитии и прогрессировании язвенной болезни важную роль играют многие факторы. Основными являются: нарушение микроциркуляции, снижение продукции защитных факторов в полости желудка (слизи, простагландинов), гиперсекреция желудка, длительный (более 2 месяцев) прием НПВС, наличие геликобактерной инфекции, курение и др.

Для комплексного лечения ЯБЖ используются различные группы ЛС.

ЛС, угнетающие секрецию соляной кислоты желудочного сока (антисекреторные). К ним относятся: блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов; ингибиторы «протонового насоса» в виде комбинированной и монотерапии; М-холиноблокаторы (для монотерапии не используются).

Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка. К ним относятся гастроцитопротекторы (*де-нол, сукральфат, простагландины*) (применяют при различных формах язвенной болезни); антациды (используют в качестве вспомогательных средств).

ЛС для лечения пилорического хеликобактериоза (эрадикации *Helicobacter pylori*). Чаще всего используют тройную терапию: *ингибитор «протонового насоса» + амоксициллин + кларитромицин* или *ингибитор «протонового насоса» + кларитромицин + метронидазол*, а также *Де-нол + амоксициллин + метронидазол*. Выпускаются комбинированное ЛС для эрадикации *Helicobacter pylori «Пепти-пак»* (см. также: «Антибиотики: пенициллины, макролиды»).

Средства, стимулирующие процессы регенерации и белкового обмена. *Солкосерил* улучшает усвоение кислорода тканями и за счет этого ускоряются процессы регенерации. *Масло шиповника* и *облепиховое масло* содержат каротин, улучшают кровоток в стенке желудка; *витамины U*, *C*, *E* влияют на тканевые процессы в слизистой оболочке; *анаболические стероиды* (*нандролон* и др.) улучшают синтез белка и регенерацию; *биен* (содержит арахидоновую кислоту и витамин F) обладает репаративными и цитопротективными свойствами (табл. 25).

Таблица 25. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на процессы пищеварения в области желудка**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Ацидин-пепсин (*Acidinum-pepsinum*)	Официнальные таблетки	По 1–2 таблетки (в 1/2 стакана воды) 3–4 раза в сутки во время еды
«Альмагель» (*«Almagelum»*)	Флаконы 140 мл; 170 мл суспензии	По 1–2 чайных ложки 4–5 раз в сутки перед едой
«Гастал» (*«Gastalum»*)	Официнальные таблетки	По 1–2 таблетки 4 раза в сутки через 1 ч после еды до полного рассасывания во рту
Ранитидин (*Ranitidinum*)	Таблетки 0,15; 0,3 Ампулы 2,5% раствор – 2 мл	По 0,15 2 раза в сутки или по 0,3 перед сном В мышцу (в вену) по 2–4 мл 3–4 раза в сутки
Фамотидин (*Famotidinum*)	Таблетки 0,02; 0,04 Флаконы 0,02 сухого вещества	По 1–2 таблетки на ночь В вену капельно 2 раза в сутки на *5% растворе глюкозы*
Омепразол (*Omeprazolum*)	Капсулы 0,01; 0,02; 0,03	По 1 капсуле 1–2 раза в сутки
Висмута субцитрат (*Bismuthi subcitras*) (*De-Nolum*)	Таблетки 0,12	По 2 таблетки 3 раза в сутки до еды и перед сном
Сукральфат (*Sucralfatum*)	Таблетки 0,5; 1,0	По 1–2 таблетки 2–4 раза в сутки до еды и перед сном

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключается механизм действия горечей?

2. Что такое анорексигенные средства? Каков принцип их действия?

3. Какие средства используются при недостаточности желез желудка?

4. Как действуют ЛС подорожника?

5. Назовите фармакологические группы ЛС, проявляющих антисекреторную активность. Укажите показания к их применению.

6. Что такое «протоновый насос»? Каково его значение в желудке?

7. Охарактеризуйте особенности действия и применения антацидных средств. Дайте их классификацию.

8. Дайте рекомендации при применении *альмагеля*.

9. В чем заключается гастроцитопротекторное действие ЛС *висмута*?

10. С помощью каких ЛС проводится противомикробная терапия при ЯБЖ?

11. Какие ЛС вызывают «синдром отмены»?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Что характерно для действия горечей?

а) повышают аппетит в результате прямого действия на центр голода;
б) стимулируют центр голода рефлекторно;
в) усиливают секрецию желудочного сока в ответ на поступление пищи.

2. Какие вещества понижают секрецию желез желудка?

а) антацидные средства;
б) ингибиторы H^+, K^+-АТФ-азы;
в) М-холиноблокаторы;
г) ЛС простагландинов;
д) блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов.

3. Что характерно для *омепразола*?

а) выраженно снижает секрецию желез желудка;
б) избирательно действует на париетальные клетки желудка;
в) блокирует гистаминовые рецепторы;
г) ингибирует протоновый насос;
д) назначается внутрь;
е) применяется при гипоацидном гастрите.

4. Укажите принцип действия антацидных средств.

а) нейтрализуют соляную кислоту в просвете желудка;
б) уменьшают секрецию хлористоводородной кислоты;
в) блокируют гистаминовые рецепторы.

5. Какие ЛС оказывают гастропротекторное действие?

а) *гистамин*;
б) *де-нол*;
в) *сукральфат*;
г) *плантаглюцид*;
д) *абомин*.

6. Укажите ЛС, применяемые при ЯБЖ.

а) *пепсин*;
б) *лансопразол*;
в) *кларитромицин*;
г) *плантаглюцид*;
д) *де-нол*.

7. Укажите ЛС, применяемые при гипоацидном гастрите.

а) *ранитидин*;
б) *омез*;
в) *сок подорожника*;
г) *ацидин-пепсин*.

8. Какое антацидное средство может оказывать резорбтивное действие?

а) *алюминия гидроокись*;
б) *натрия гидрокарбонат*;
в) *алюминия фосфат*.

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы

Заболевания поджелудочной железы (***панкреатиты***) связаны с нарушением образования панкреатического сока и его оттока, а также с изменением активности ферментов (липазы, амилазы, мальтозы, трипсина и др.).

При *хроническом панкреатите* снижается секреция сока, нарушается пищеварение из-за дефицита ферментов. В этом случае

используют средства заместительной терапии (ферментные ЛС), способствующие пищеварению. Они делятся на две группы:

• содержащие панкреатин в чистом виде: *панкреатин*, *креон*, *мезим-форте*, *панкреазим*, *микразим*, *панзинорм-форте*. Их выпускают в таблетках с кишечнорастворимыми оболочками или капсулах. Принимают препараты целиком во время или до еды;

• содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи и гемицеллюлозой: *«Фестал»*. Он стимулирует секрецию, а желчные кислоты усиливает моторику кишечника и желчного пузыря. Кроме того, оказывает послабляющий эффект (назначается при предрасположенности к запорам). Входящие в его состав экстракты слизистой оболочки желудка содержат пепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, которые стимулируют высвобождение гастрина.

Показания к применению ферментных препаратов: хронический панкреатит с недостаточной функцией поджелудочной железы, расстройства пищеварения, связанные с заболеваниями печени и поджелудочной железы, анацидный и гипоацидный гастрит.

Вобэнзим представляет собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Оказывает противовоспалительное, антиагрегантное действие, нормализует иммунитет, липидный обмен, проницаемость стенок сосудов. Применяется в различных областях медицины.

При *остром панкреатите* возникает воспаление ткани поджелудочной железы и нарушается отток секрета. Желчь, проникая в панкреатический проток, активизирует протеолитические ферменты поджелудочного сока и происходит «самопереваривание» (аутолиз) железы. Возникает некроз, что сопровождается сильной болью и геморрагиями.

Лекарственная помощь в данном случае должна быть направлена на инактивацию протеолитических ферментов и подавление секреции поджелудочной железы. Для инактивации ферментов используют группу антиферментных ЛС, которые получают из различных тканей животных – *апротинин* (*контрикал*, *апротекс*). Они образуют с ферментами комплексы. Вводят их в вену капельно. Основными нежелательными реакциями являются аллергические реакции.

Для подавления секреции чаще всего используют М-холиноблокаторы (*атропин*), H_2-блокаторы гистаминовых рецепторов (*ранитидин* и др.). Для купирования боли вводят анальгетики (*промедол*, *трамадол*, *анальгин* и др.), спазмолитики миотропного действия (*папаверин*, *дротаверин*).

Средства, влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения

Желчь, которая образуется в печени, играет важную роль в процессах пищеварения и всасывания жиров из кишечника. Желчь содержит желчные кислоты, которые эмульгируют в кишечнике жиры и способствуют их всасыванию, так же как и жирорастворимые витамины. Недостаток желчи может быть связан с нарушением ее образования в клетках печени или с затруднением выхода в двенадцатиперстную кишку из желчных протоков. Часто при заболеваниях печени и желчного пузыря возникает необходимость в назначении желчегонных средств. Они делятся на три группы:

- средства, стимулирующие образование желчи (*холеретики*);
- средства, усиливающие выделение желчи (*холекинетики*);
- средства, вызывающие расслабление тонуса желчных путей (*холеспазмолитики*).

Среди ЛС, стимулирующих образование желчи гепатоцитами, выделяют истинные и синтетические.

Истинные холеретики содержат желчь и желчные кислоты.

Кислота дегидрохолевая стимулирует синтез первичных желчных кислот в печени и повышает секрецию желчи. Увеличивает диурез, обладает слабительным действием. Применяют при холангитах, хронических гепатитах, холециститах. Противопоказана при остром гепатите, закупорке желчных путей.

Из ЛС, содержащих желчь, применяются таблетки *«Аллохол»*, *«Холензим»*. Применяют после еды при хронических холециститах, холангитах, гепатитах, запорах.

Синтетическими холеретиками являются таблетки *гимекромон* (*одестон*). ЛС усиливают образование и выделение желчи, снимают спазм гладких мышц желчевыводящих путей, снижают уровень холестерина в крови, обладают противовоспалительным действием. Применяют по тем же показаниям.

К желчегонным растительным средствам (***холекинетики***) относятся цветки бессмертника песчаного и таблетки *фламин*, плоды шиповника и сироп *холосас*, цветки пижмы и таблетки

танацехол, трава артишока и ЛС *хофитол*, *артихол*, *фитохол*, трава чистотела, корень одуванчика, кукурузные рыльца, а также комбинированные ЛС *«Лив-52»*, *«Фитохол плюс»*. Они обладают желчегонным действием за счет усиления перистальтики желчевыводящих путей, раздражают рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, способствуют сокращению желчного пузыря и расслаблению желчевыводящих путей, а также проявляют мочегонный, противовоспалительный эффекты. Применяются до 3 раз в сутки до еды.

К средствам, способствующим выведению желчи за счет снижения тонуса желчевыводящих путей (***холеспазмолитики***), относятся М-холиноблокаторы, спазмолитики миотропного действия – *магния сульфат* (его вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку). Оказывая спазмолитическое действие, ЛС облегчают отток желчи и устраняют гиперкинетические дискинезии желчевыводящих путей.

Гепатопротекторы

Гепатопротекторы оказывают защитное действие на печень, улучшают ее функции. Они предохраняют печень от вредных воздействий, улучшают в ней обмен белка и фосфолипидов, усиливают обезвреживающую функцию печени. Применяют гепатопротекторы при токсических повреждениях печени, острых и хронических гепатитах, циррозе и дистрофии печени различного генеза.

Силибинин, *силимарин* (*карсил*, *гепсил*, *легалон*) – ЛС расторопши пятнистой. Содержат сумму флавоноидов из семян расторопши. Обладают антитоксическими, антиоксидантными свойствами, ускоряют регенерацию клеток печени. Применяются по 1–2 таблетки (драже) 3–5 раз в сутки. Нежелательных реакций не вызывают. Аналогичным действием обладает комбинированное растительное ЛС *«Бонджигар»*.

Адеметионин (*гептрал*, *гептал НАН*) оказывает гепатопротективное, антиоксидантное и антидепрессивное действие. Является донором метильных групп, стимулирует синтез белка. Таблетки принимают внутрь целиком, не разжевывая, желательно в первой половине дня между приемами пищи, вынимая из блистера непосредственно перед приемом.

На синтез белка влияют средства, содержащие аминокислоты: *лейцин*, *метионин*, *орнитина аспартат* (*гепамед*, *гепа-мерц*).

Эссенцифорте, *Эссенциале Н*, *Эссенцикапс*, *Эссел форте Э* – ЛС, содержащие эссенциальные фосфолипиды, которые являются основными элементами в структуре клеточной мембраны гепатоцитов печени. Они восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени. Применяют по 2 капсулы 3 раза в день во время приема пищи. Выпускается комбинированные препараты *«Фосфоглив»*, *«Эссенциглив»*, содержащие фосфолипиды и глицирризин.

Кислота урсодезоксихолевая (*урсосан*, *урсаклин*, *холудексан*, *урсофальк*, *урсокапс*) – гепатопротекторное, желчегонное, иммуномодулирующее средство. Стабилизирует мембрану гепатоцитов, замедляет процессы старения и гибель клеток печени. Снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике, растворяет холестериновые желчные камни. Применяются вместе с пищей. Возможны нежелательные реакции: тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.

Средства, регулирующие моторную функцию желудочно-кишечного тракта

Слабительные средства

Слабительные средства вызывают ускорение продвижения содержимого кишечника и способствуют наступлению дефекации. Их применяют при запорах, геморрое, отравлениях, атонии кишечника.

По механизму действия выделяется несколько групп слабительных средств.

Осмотические (»проносные») ЛС – солевые слабительные *натрия сульфат* и *магния сульфат*. Они действуют на протяжении всего кишечника, увеличивают объем кишечного содержимого, оказывают осмотический эффект из-за плохой всасываемости ионов в ЖКТ и вызывают задержку жидкости в просвете кишечника. Это способствует раздражению рецепторов и стимулирует перистальтику. ЛС применяют внутрь в большом количестве (15–20 г на прием) в виде гипертонических растворов объемом 200–500 мл. Послабляющее действие наступает через 4–6 ч. Применяют при острых отравлениях.

Макрогол (*фортранс*, *форлакс*, *форджект*) – высокомолекулярное соединение. *Макрогол 4000* удерживает молекулы воды и увеличивает осмотическое давлениие и объем кишечного содержимого. *Фортранс*, *Фордрайв*, *«Д-форджект»*, *«Мовипреп»* применяются перед оперативным вмешательством или

эндоскопическими исследованиями для очищения кишечника (4–5 пакетов), *форлакс*, *форджект* – при запорах 1–2 раза в сутки по 1 пакету.

Лекарственные средства, вызывающие химическое раздражение слизистой оболочки кишечника, – средства растительного происхождения и синтетические средства. Из растительных ЛС широко используются растения, содержащие антрагликозиды: кора крушины, плоды жостера слабительного, листья и плоды сенны, корень ревеня, из которых получают ЛС: таблетки *сенадексин*, *радирекс*, *«Алакс»*, *«Сенна-Д»*, *«Фитолакс»*. Эти средства усиливают моторику кишечника за счет антрахинонов, которые раздражают хеморецепторы слизистой оболочки толстого кишечника. Эффект наступает через 6–8 ч. Применяют при геморрое, запорах по 1–2 таблетки на ночь. Противопоказаны при беременности.

Масло касторовое получают из семян клещевины. Оказывает слабительное действие на протяжении всего кишечника. Расщепляется в двенадцатиперстной кишке до глицерина и рицинoловой кислоты, которая является сильным и специфическим раздражителем рецепторов кишечника. Эффект наступает через 2–6 ч. Применяют при острых запорах. Противопоказано применение *масла касторового* при отравлении жирорастворимыми соединениями: фосфором, бензолом и др. Рефлекторно усиливает сокращения матки, поэтому противопоказано при беременности.

Синтетические средства: *бисакодил* (*лаксимед*), *натрия пикосульфат* (*гуттасил*, *пиколакс*, *энтеролакс*). Оказывают слабительное действие, раздражая чувствительные нервные окончания кишечной стенки. Применяют при хронических запорах на ночь. При длительном применении слабительных средств развивается привыкание.

Лекарственные средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, – *морская капуста* (*ламинария*), *Метилцеллюлоза*, *Лактулоза* (*дюфалак*, *прелакс*, *лактулак*). Слабительное действие связано со способностью этих ЛС сильно набухать и, увеличиваясь в объеме, вызывать раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника. Применяют при хронических атонических запорах.

Лактулоза стимулирует также размножение в толстом кишечнике молочно-кислых бактерий, поэтому ее применяют при дисбактериозах у детей.

Фитомуцил содержит экстракт семян подорожника и плодов сливы. Оба растения в составе ЛС отличаются высоким

содержанием пищевых волокон. Попадая в кишечник, они впитывают воду и разбухают, увеличиваясь в размере в несколько раз. При этом они превращаются в слизистый гель, а после смешивания с каловыми массами размягчают его консистенцию. Слабительное действие благодаря такому механизму оказывается легким и нетравматичным. Разрешен для применения беременным и детям.

Лекарственные средства, способствующие размягчению каловых масс, – *глицерол*, *масло вазелиновое*, *масло миндальное* и другие растительные масла. Они способствуют дефекации, вызывая размягчение каловых масс, смазывают стенки кишечника, что облегчает эвакуацию кала. Длительное применение этих веществ может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов А и D и нарушению пищеварения.

Нежелательные реакции слабительных средств состоят в возникновении тахикардии, гипокалиемии, остеопороза, гиповитаминозов при длительном применении. Они связаны с избыточным выведением и нарушением обмена ряда веществ.

Эвакью – суппозитории, содержащие калия битартрат, натрия бикарбонат, полиэтиленгликоль. Эффективен при запорах любой этиологии. Опорожнение кишечника происходит благодаря физиологическому механизму действия, в результате которого образующийся углекислый газ растягивает прямую кишку, провоцируя процесс эвакуации каловых масс. *Полиэтиленгликоль* оказывает смазывающее и смягчающее действие. Может применяться при запорах, устойчивых к действию ЛС, для подготовки к исследованиям прямой кишки у взрослых. Действие наступает в течение 5–7 мин.

Микролакс – комбинированный препарат, оказывающий слабительное действие. Увеличение количества воды за счет пептизации и разжижения содержимого кишечника способствует размягчению каловых масс и облегчает опорожнение кишечника. Начало действия – через 5–15 мин. Выпускается в ректальных микроклизмах. Применяется при запоре, при подготовке к эндоскопическому и рентгенологическому исследованию ЖКТ.

Антидиарейные средства

Понос (диарея) является симптомом многочисленных заболеваний и интоксикаций. Для симптоматического лечения диареи используют различные средства, уменьшающие перистальтику кишечника, повышающие тонус сфинктеров.

Лоперамид (*ларемид*, *лопедиум*) связывается с опиатными рецепторами кишечной стенки и тормозит высвобождение ацетилхолина и простагландинов, понижает моторику кишечника. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Нежелательное действие наблюдается лишь при длительном применении: головная боль, сухость во рту, аллергические реакции.

Для лечения диареи, связанной с дисбактериозом, используют *пробиотики* (высушенные микробные массы) – *бифидумбактерин*, *лактобактерин* (*биоселак*, *бактолакт*, *лактобациллин*), *колибактерин*, *биофлор*, *бактисубтил*, *линекс*, *энтерожермина*, *йогулакт*, *бифовал*, *лацидофил*, *биоспорин*, *хилак форте*, *лактиале*, *энтероспор* и др. Эти ЛС регулируют равновесие кишечной микрофлоры и способствуют восстановлению функций ЖКТ. Полезные бактерии прикрепляются на слизистых, формируя колонии клеток одного вида. В результате их жизнедеятельности образуются активные вещества с антибиотическими свойствами, аминокислоты и ферменты. Подавляя рост вредной микрофлоры, они нормализуют моторику кишечника, баланс микрофлоры, синтезируют витамины и вещества, необходимые для повышения иммунитета.

При упорных поносах достаточно эффективны ЛС растительного происхождения, содержащие дубильные вещества: *трава зверобоя*, *ольховые «шишки»*, *плоды черемухи* и др. Используются также адсорбирующие средства (*уголь активированный*) и др.

Адиарин – комплекс желатина и танина. Желатин обладает свойством абсорбировать (связывать) микробные токсины в просвете кишечника и выводить их из организма. Танин обладает выраженным местным вяжущим действием, препятствует всасыванию микробных токсинов и излишней потере жидкости организмом. Эффект от применения *Адиарина* сохраняется до 12 ч. Назначается для защиты слизистой оболочки кишечника при диарее у взрослых и детей.

Ветрогонные средства

Ветрогонные средства применяются при избыточном газообразовании в кишечнике.

Симетикон (*боботик*, *эспумизан*, *дисфлатил*, *симет*, *комфортик*) – кремнийорганическое соединение. Механизм действия основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, приводящем к их разрыву и

последующему выведению из организма. Применяют при метеоризме, рефлюкс-эзофагите, синдроме раздраженного кишечника, диспепсиях. Выпускают в капсулах, эмульсиях, каплях. Применяют после основного приема пищи или перед сном. Жидкие формы можно смешивать с молоком, соком, молочными смесями. Не влияет на микрофлору кишечника и всасывание пищи. Входит в состав суспензии *«Альмагель Нео»*, *«Метеоспазмил»*.

Ветрогонным действием обладают такие растения, как семена *укропа*, *фенхеля* (укропная вода), *тмина*, цветки р*омашки*, листья *мяты*. Они умеренно стимулируют моторику кишечника, оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры ЖКТ и применяются для облегчения отхождения газов при метеоризме и вздутии живота у детей. Выпускаются растительные препаты *Укропная вода*, *«Бебинос»* в каплях.

Диметикон (*куплатон*) уменьшает общее количество газов в кишечнике, снижает их давление на стенки кишечника, способствует растворению газов. Применяется при кишечной колике детей первого года жизни до 4 раз в сутки.

«Пепсан-Р» – ЛС, содержащее диметикон и гвайазулен. Устраняет изжогу, отрыжку, тошноту, метеоризм, снижает секрецию соляной кислоты в желудке. Применяется для лечения функциональных расстройств ЖКТ, сопровождающихся метеоризмом. Возможны аллергические реакции, боль и вздутие живота.

Рвотные и противорвотные средства

Причинами появления тошноты и рвоты могут быть вестибулярные нарушения, мигрень, беременность, применение ряда ЛС и многие другие. Рвотный рефлекс появляется при стимуляции рвотного центра, который расположен в продолговатом мозге. Активность рвотного центра регулируется хеморецепторной триггерной (пусковой) зоной. В триггерной зоне высокая плотность дофаминовых (D_2) и серотониновых (5-HT_3) рецепторов, поэтому агонисты дофаминовых рецепторов обладают рвотным действием, антагонисты, напротив, купируют рвоту (рис. 45).

Рвотные средства применяются ограниченно, иногда при отравлениях и в лечении алкоголизма.

Значительно шире применяются *противорвотные ЛС.* Их используют при длительной неукротимой рвоте различного

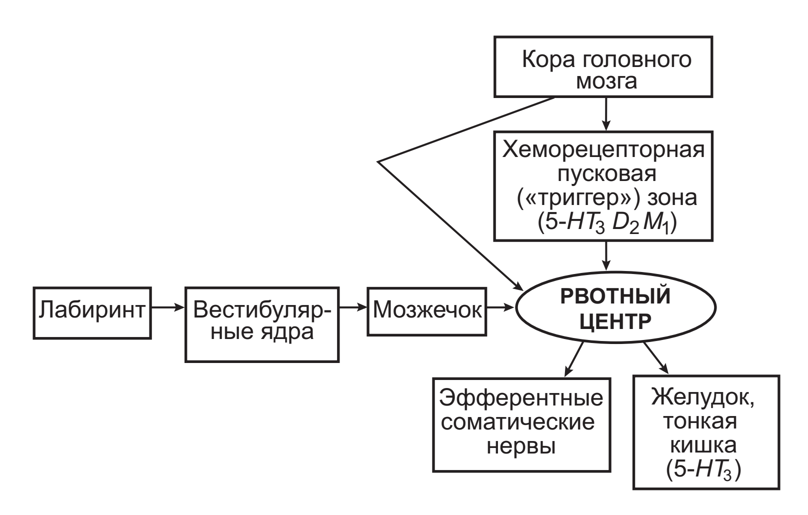


Рис. 45. Некоторые медиаторные системы, принимающие участие в регуляции активности рвотного центра

происхождения, когда теряется большое количество жидкости, электролитов и происходит обезвоживание организма.

При морской и воздушной болезни рвота связана с чрезмерным возбуждением вестибулярного аппарата, откуда импульсы поступают к рвотному центру. В этом случае эффективны М-холиноблокаторы центрального действия – содержащие *скополамин* или *скополаминоподобные средства: авиамарин*, *дименгидринат*. Их назначают за 30–60 мин до начала пути.

Кроме того, назначают *антагонисты* H_1*-гистаминовых рецепторов*, проникающие через ГЭБ (*дифенгидрамин*, *прометазин*), которые обладают седативным и холиноблокирующим действием.

Выраженной противорвотной активностью обладают *нейролептики*, производные фенотиазина – *хлорпромазин*, *этаперазин* и др. Они эффективны при рвоте нейрогенного характера, связанной с триггерной зоной. При морской болезни они не используются.

Эффективным противорвотным средством является *метоклопрамид*. Его центральное действие связано с угнетением дофаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра. *Метоклопрамид* является также прокинетиком. Под его влиянием повышаются тонус и перистальтика желудка, кишечника,

ускоряется их опорожнение. ЛС применяют при рвоте, связанной с раздражением слизистой оболочки ЖКТ, дискинезиях желчных путей, нарушении моторики пищеварительного канала. Нежелательные реакции: экстрапирамидные расстройства, сонливость, шум в ушах.

Такие нежелательные реакции отсутствуют у селективных ЛС, таких как *домперидон* (*мотилиум*, *мотилак*, *мотиллион*) *итоприд* (*итомед*). Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, не вызывают явления паркинсонизма.

Домперидон селективно блокирует периферические дофаминовые рецепторы (D_2) и нормализует перистальтику на всем протяжении ЖКТ. Применяют 3 раза в сутки до еды. Входит в состав комбинированных таблеток *«Омез ДСР»* в сочетании с *омепразолом*. Их применяют при рефлюкс-эзофагитах, язвенной болезни.

При рвоте, обусловленной цитостатической и радиотерапией, эффективны *ондасетрон*, *трописетрон*, *гранисетрон*. Это селективные ингибиторы периферических и центральных серотониновых 5-HT_3-рецепторов. Кроме того, их применяют для устранения послеоперационной рвоты и тошноты. Возможны головная боль, кожная сыпь, гипотензия.

Спазмолитические средства

Спастические реакции сопровождают значительное количество заболеваний. Поэтому симптоматическая спазмолитическая терапия становится весьма актуальной. Спазмолитики широко применяют при заболеваниях ЖКТ, в частности при синдроме раздраженного кишечника, при болях в желудке и др.

Спазмолитики – ЛС, снимающие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, которые в зависимости от механизма действия подразделяют на нейротропные (вегетотропные) и миотропные.

Важнейшими нейротропными спазмолитиками являются М-холиноблокаторы. *Атропина сульфат* и атропиноподобные ЛС (*платифиллин*, *гиосцин*), относящиеся к этой группе, являются препаратами центрального действия. Они блокируют М-холинорецепторы, расположенные в различных органах, и таким образом влияют на их работу. М-холиноблокаторы

центрального действия снижают тонус гладкой мускулатуры органов ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей, бронхов и др.

Миотропные спазмолитики уменьшают мышечный тонус путем прямого воздействия на биохимические внутриклеточные процессы, обеспечивающие сокращение гладкомышечных клеток. Механизмы этого воздействия различны. Так, ингибиторы фосфодиэстеразы (*папаверин*, *дротаверин*) изменяют внутриклеточную концентрацию циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), регулирующих внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Блокаторы кальциевых каналов (*пинаверий бромид*, *отилониум бромид*) влияют на ток ионов кальция в клетку через кальциевые каналы, блокатор натриевых каналов *мебеверин* (*дюспаталин*) изменяет ток ионов натрия в клетку (табл. 26).

Таблица 26. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на органы пищеварения**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
«Фестал» (*«Festalum»*)	Официнальные таблетки (драже)	По 1 таблетке (драже) 3–4 раза в сутки во время еды (не разжевывая)
Панкреатин (*Pancreatinum*)	Таблетки 0,5	По 1–2 таблетки 3–6 раз в сутки до еды
«Аллохол» (*«Allocholum»*)	Официнальные таблетки	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Кислота урсодегидрохолевая (*Acidum ursodeoxycholicum*)	Капсулы (таблетки) 0,1; 0,15; 0,25	По 2–4 капсулы (таблетки) перед сном не разжевывая
Силибинин (*Silibininum*)	Таблетки (драже) 0,035; 0,07; 0,14	По 1–2 таблетки (драже) 3–4 раза в сутки
«Эссенциале-Н» (*«Essenciale-H»*)	Официнальные капсулы Ампулы 5 мл; 10 мл	По 2 капсулы 2–3 раза в сутки во время еды В вену капельно по 10–20 мл на *растворе глюкозы*
Магния сульфат (*Magnesii sulfas*)	Порошок	По 20–30 г натощак (запить 1–2 стаканами воды)

Окончание табл. 26

1	2	3
Сенадексин (*Senadexinum*)	Таблетки 0,07	По 1–2 таблетки на ночь
Масло касторовое (*Oleum Ricini*)	Капсулы 1,0 Флаконы 30 мл	По 15–30 капсул на прием По 1–2 столовых ложки на прием
Бисакодил (*Bisacodylum*)	Таблетки (драже) 0,005 Суппозитории 0,01	По 1–2 таблетки (драже) на ночь По 1–2 свечи в прямую кишку на ночь
Лоперамид (*Loperamidum*)	Капсулы (таблетки) 0,002 Флаконы 0,2% раствор – 10 мл; 15 мл; 20 мл	По 1 капсуле (таблетке) до 6 раз в сутки По 1 мерной ложке 3–4 раза в сутки
Метоклопрамид (*Metoclopramidum*)	Таблетки (капсулы) 0,005; 0,01 Суппозитории 0,01; 0,02	По 1 таблетке (капсуле) 3–4 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки
Домперидон (*Domperidonum*)	Таблетки 0,01 Суспензия 0,1% – 200 мл	По 1 таблетке 3–4 раза в день за 15–20 мин до еды По 1 мерной ложке 3–4 раза в день

Контрольные вопросы и задания

1. Какова фармакодинамика ЛС, используемых для лечения острого и хронического панкреатита?

2. Что такое холеретики и холекинетики? Каково их назначение при заболеваниях печени, желчевыводящих путей?

3. В чем особенности ЛС *мезим* и *фестал*?

4. Перечислите показания к применению гепатопротекторов, укажите особенности их действия.

5. Дайте классификацию и опишите фармакодинамику слабительных средств.

6. Охарактеризуйте противорвотные ЛС разных фармакологических групп. Каково их назначение?

7. Каков механизм противодиарейного действия *лоперамида*, пробиотиков? Какие существуют лекарственные формы?

8. Что характерно для *ондасетрона*?

9. Каковы особенности приема *магния сульфата* в качестве желчегонного и слабительного средства?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Какие противорвотные средства применяются при укачивании?

а) *скополамин*;
б) *аминазин*;
в) *метоклопрамид*;
г) *ондасетрон*;
д) *драмина*.

2. Какие желчегонные средства способствуют образованию желчи?

а) *холосас*;
б) *атропин*;
в) *холензим*;
г) *карсил*;
д) *аллохол*.

3. Что характерно для адеметионина?

а) обладает гепатопротекторной активностью;
б) обладает гастропротекторной активностью;
в) обладает желчегонной активностью;
г) способствует синтезу белка.

4. Укажите противорвотные средства.

а) *атропин*;
б) *аминазин*;
в) *метоклопрамид*;
г) *холосас*.

5. Какие ЛС оказывают прокинетическое действие?

а) *но-шпа*;
б) *мотилиум*;
в) *атропин*;
г) *хофитол*;
д) *метоклопрамид*.

6. С какой целью применяют панкреатин?

а) для стимуляции секреции поджелудочной железы;
б) в качестве средства заместительной терапии при хроническом панкреатите;
в) для лечения острого панкреатита.

7. Какие слабительные средства оказывают влияние на толстый кишечник?

а) *магния сульфат*;
б) *радирекс*;
в) *сенадексин*;
г) *масло касторовое*.

8. Какие вещества применяют при атонии кишечника?

а) М-холиноблокаторы;
б) М-холиномиметики;
в) спазмолитики миотропного действия.

Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства)

Миометрий – мышечный слой стенки матки, обеспечивающий ее ритмические и тонические сокращения. Деятельность миометрия регулируется нервной и гуморальной системами организма.

Маточные средства подразделяются следующим образом:
- токомиметические;
- утеротонические;
- токолитические.

Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия (токомиметические средства), стимулируют сократительную активность мускулатуры матки и применяются для стимуляции родов при слабой родовой деятельности.

Гормональные лекарственные средства. *Окситоцин* – гормон задней доли гипофиза, вызывает сильные сокращения особенно беременной матки. ЛС повышает проницаемость мембран клеток миометрия для ионов K^{+}, тем самым снижая потенциал действия и повышая возбудимость. Вводят в вену капельно или в мышцу. Используется для стимуляции родов при полном раскрытии шейки матки, остановки маточных послеродовых кровотечений, субинволюции матки после родов. При быстром введении больших доз (до 5 ЕД) возможны осложнения: гипоксия плода и разрыв матки вследствие сильных и продолжительных сокращений миометрия.

Дезаминоокситоцин – синтетическое производное *окситоцина*. Он устойчив к ферментам, разрушающим *окситоцин*. Применяется в таблетках по 50 ЕД для рассасывания в полости рта с той же целью, что и *окситоцин*.

Родостимулирующие ЛС противопоказаны при несоответствии размеров таза и плода, наличии рубцов на матке, неправильном положении плода.

Лекарственные средства простагландинов. Они оказывают непосредственное стимулирующее влияние на миометрий и вызывают ритмичные сокращения беременной матки наряду

с расширением шейки матки. Повышение сократительной способности матки происходит в любые сроки беременности, что позволяет использовать их для прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки (с 13-й по 25-ю неделю), а также для стимуляции родов.

Используют ЛС простагландина F – *динопрост* (*энзапрост*, *простин*) и простагландина Е – *динопростон* (*простин Е*), синтетическое производное простагландина E_1 *мизопростол* (*миролют*). Вводят в вену, в матку или во влагалище. Выпускают растворы для инъекций, таблетки, вагинальный гель.

Нежелательные реакции: аритмия, гипертензия, аллергические реакции, кровотечения, головная боль, недержание мочи, диспептические явления и др.

Мифепристон (*гинестрил*) – синтетический стероидный антигестаген. Блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов. Повышает чувствительность миометрия к простагландинам, сократительную способность матки. Применяется для прерывания беременности на ранних сроках, для индукции родов при доношенной беременности.

Средства, усиливающие тонические сокращения миометрия (утеротонические средства). Повышают тонус миометрия, вызывают спазм, при этом происходит сжатие сосудов и остановка маточных кровотечений. Их применяют при атонии матки, кровотечениях, для субинволюции матки в послеродовом периоде.

Лекарственные средства растительного происхождения – алкалоиды спорыньи («маточных рожков»): *эрготамина гидротартрат*, *метилэргометрин*. Кровоостанавливающее действие этих средств связано главным образом со сжатием стенок сосудов при сокращении мускулатуры матки.

Противопоказаны при беременности и во время родов.

Для остановки маточных кровотечений используют также растительные ЛС, содержащие витамин К: *траву пастушьей сумки*, *траву водяного перца*, *листья крапивы* и др. Эти средства также повышают тонус матки.

Средства, расслабляющие мускулатуру матки (токолитические средства). Уменьшают сократительную способность миометрия, снижают его тонус и применяются при невынашивании беременности, угрозе выкидыша. С этой целью используют различные ЛС нейротропного и миотропного действия.

Гинипрал (*гексапреналин*) – β-адреностимулятор. Назначают внутрь, парентерально, ректально. Может вызвать тахикардию, гипергликемию.

При угрозе выкидыша и преждевременных родов назначают также ЛС гестагенных гормонов (*прогестерон*, *аллилэстренол* и др.) (см.: «Гормональные ЛС»), спазмолитики миотропного действия – *магния сульфат* (парентерально), *но-шпу*, *папаверин*, *дибазол*, антагонисты кальция (*верапамил* и др.), а также вспомогательные средства – *седативные ЛС*, *витамины С* и *Е* (табл. 27).

Таблица 27. **Формы выпуска и способы применения ЛС, влияющих на миометрий**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Динопрост (*Dinoprostum*)	Ампулы 0,05%; 0,1% раствор – 1 мл	В вену капельно с 500 мл *0,9% раствора натрия хлорида*
Гинипрал (*Ginipralum*)	Таблетки 0,0005	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Магния сульфат (*Magnesii sulfas*)	Ампулы 25% раствор – 5 мл; 10 мл	В мышцу по 5 мл, в вену медленно по 10 мл

Контрольные вопросы и задания

1. Какие ЛС применяют для стимуляции родовой деятельности?
2. В каких случаях показано применение веществ, повышающих тонус миометрия?
3. Назовите ЛС, которые могут использоваться для остановки маточных кровотечений.
4. С какой целью применяются ЛС простагландинов?
5. Объясните фармакодинамику токолитиков и назовите ЛС.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. В какой период матка более чувствительна к действию ЛС?

а) в ранние сроки беременности;
б) в период перед родами;
в) во время родов;
г) в раннем послеродовом периоде.

2. *Динопрост* и *динопростон*:

а) являются гормонами задней доли гипофиза;
б) являются лекарственными средствами простагландинов;

в) усиливают сократительную активность матки независимо от срока беременности;
г) способствуют секреции молока у кормящих матерей.

3. Лекарственные средства алкалоидов спорыньи применяют:

а) для вызывания и стимуляции родов;
б) для остановки маточных кровотечений;
в) для ускорения инволюции матки в послеродовый период.

4. Укажите токолитические средства.

а) *фенотерол*;
б) *окситоцин*;
в) *метилэргометрин*;
г) *гинипрал*.

5. Что характерно для *окситоцина*?

а) оказывает токолитическое действие;
б) повышает амплитуду и частоту сокращений миометрия;
в) в большой дозе повышает тонус миометрия;
г) эффективен при приеме внутрь.

Глава 7. **Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ**

В обмене веществ организма участвует ряд эндогенных и экзогенных факторов (гормоны, ферменты, витамины и др.), при недостатке которых возникают различные патологические состояния.

Гормональные лекарственные средства

Гормоны – это биологически активные вещества, регулирующие процессы обмена веществ в организме, функциональное состояние систем и органов. Гормоны выделяются непосредственно в кровь эндокринными железами или железами внутренней секреции, к числу которых относятся: гипофиз, поджелудочная, щитовидная, паращитовидные железы, надпочечники, половые железы и др.

Железам внутренней секреции принадлежит первостепенная роль в процессах дифференциации клеток и тканей, воспроизводстве, росте, созревании организма и его старении.

Лекарственные средства, содержащие гормоны, или их синтетические заменители применяются как средства заместительной терапии при гипофункции эндокринных желез. При избыточной функции (гиперфункции) эндокринной железы применяют антагонисты гормонов. Ряд гормональных ЛС используется в качестве симптоматических и патогенетических средств для лечения заболеваний, не связанных с недостатком гормонов. Их получают из тканей животных или синтетическим путем.

В соответствии с химической структурой различают три группы гормонов:

• производные аминокислот – гормоны щитовидной железы;

• гормоны белкового и пептидного строения – гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез, кальцитонин;

• гормоны стероидной структуры – гормоны коры надпочечников, половые гормоны.

Лекарственные средства гормонов гипофиза

Гипоталамус и гипофиз можно рассматривать как центральные звенья регуляции функционирования эндокринной системы. Гипофиз состоит из трех долей: передней, средней и задней. Вырабатывает ряд пептидных гормонов.

Передняя доля гипофиза содержит железистые (так называемые «трофные») клетки, продуцирующие «тропные» гормоны, которые регулируют функции периферических эндокринных желез или непосредственно периферических тканей. Она выделяет:

• соматотропный гормон (гормон роста);

• тиреотропный гормон, регулирующий функции щитовидной железы;

• гонадотропные гормоны (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и лактотропный), регулирующие деятельность половых желез;

• адренокортикотропный гормон, регулирующий функцию коры надпочечников.

Соматотропный гормон (СТГ) стимулирует рост организма, что имеет важное значение в детском и подростковом возрасте.

При недостаточной продукции этого гормона рост и физическое развитие ребенка задерживаются, он остается на всю жизнь человеком карликового роста. При избыточной продукции гормона роста у детей отмечается чрезмерный рост, достигающий 240–250 см (гигантизм). У взрослых, когда рост тела уже прекращается, наступает увеличение отдельных частей тела: кистей, стоп, носа, языка и др. Такое заболевание называется *акромегалией*.

Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует продукцию гормонов щитовидной железы.

Гонадотропный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует у женщин созревание фолликулов в яичниках, синтез эстрогенов, а у мужчин – созревание сперматозоидов (сперматогенез).

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует у женщин дальнейший рост фолликулов, секрецию эстрогенов, овуляцию, образование желтого тела, у мужчин – синтез и секрецию тестостерона.

Лактотропный гормон (*пролактин*, ЛТГ) стимулирует дальнейшее развитие желтого тела, синтез и секрецию прогестерона, развитие и секрецию молочных желез.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует продукцию гормонов коры надпочечников – глюкокортикоидов.

Соматропин оказывает анаболическое действие, положительно влияет на минеральный обмен. В настоящее время применяется также его синтетический аналог – *омнитроп*. Назначают при гипофизарной карликовости. Из нежелательных реакций возможны аллергические реакции (сыпь, зуд). Противопоказан при злокачественных новообразованиях.

Первым ЛС, проявляющим свойства ФСГ, был *гонадотропин хорионический*. В настоящее время используют его аналог, полученный методом генной инженерии, *овитрель*. Применяют при пониженной функции половых желез у мужчин и женщин, бесплодии, нарушениях менструального цикла, связанных с гипофизарной недостаточностью.

Возможны аллергические реакции.

Гонадотропин менопаузный и его аналог *менопур* назначают при привычном невынашивании беременности, угрозе выкидыша, позднем половом развитии, бесплодии.

Противопоказаны при воспалительных заболеваниях и опухолях половой сферы.

Антигормональное ЛС *бромокриптин* (*парлодел*) стимулирует гипофизарные дофаминовые рецепторы и тормозит секрецию пролактина (ЛТГ). Применяют для подавления послеродовой лактации (по показаниям), доброкачественных заболеваниях молочной железы, паркинсонизме.

Похожим действием обладает *каберголин* (*каберлин*, *достинекс*).

Задняя доля гипофиза самостоятельно не вырабатывает гормонов, а является депо для двух гормонов гипоталамуса — *окситоцина* и *вазопрессина*. *Окситоцин* оказывает избирательное действие на миометрий, вызывая его ритмические сокращения. Особенно чувствителен миометрий к *окситоцину* в последнем триместре беременности и в течение первых дней после родов. Этот гормон также усиливает лактацию.

Вазопрессин — антидиуретический гормон (АДГ). Значительно усиливает обратное всасывание воды, вызывает задержку в организме ионов Na^+, K^+, Cl^-, суживает сосуды, повышает АД, усиливает сокращение гладких мышц кишечника, мочевого пузыря. При гипофункции (недостаточной выработке АДГ) резко возрастает диурез (до 10—20 л/сут), больные испытывают сильную жажду. Такое заболевание называется *несахарный диабет*. При избыточной продукции АДГ усиливается реабсорбция воды и возникает гипертензия.

Окситоцин — синтетический аналог пептидного гормона задней доли гипофиза. Применяется для вызывания и стимулирования родовой деятельности, при гипотонических маточных кровотечениях. Существенного влияния на АД не оказывает. Вводят внутримышечно или внутривенно капельно на 5% *растворе глюкозы*.

Дезаминоокситоцин — синтетическое производное *окситоцина*. Он устойчив к ферментам, разрушающим *окситоцин*. Применяется в таблетках по 50 ЕД для рассасывания в полости рта с той же целью, что и *окситоцин*. Препарат применяют трансбуккально: таблетку закладывают за щеку и держат во рту, не разжевывая и не проглатывая, до полного ее рассасывания.

Десмопрессин (*минирин*) — синтетический аналог *вазопрессина*. Применяют при несахарном диабете и энурезе перорально и интраназально. Схема лечения и дозы подбираются индивидуально. Нежелательные реакции: задержка жидкости, спастические боли в животе, головная боль, тошнота, рвота.

Лекарственные средства гормонов щитовидной железы

Щитовидная железа продуцирует два типа гормонов: йодсодержащие *тироксин* (T_4) и *трийодтиронин* (T_3) и не содержащие йода – тиреокальцитонин (*кальцитонин*). Поглощение йодидов железой, синтез гормонов и их высвобождение в кровь регулируются *тиреотропным гормоном* (ТТГ) передней доли гипофиза.

Тироксин и *трийодтиронин* регулируют основной обмен (белковый, углеводный, липидный, энергетический), усиливают процессы тканевого дыхания. В целом действие тиреоидных гормонов проявляется усилением основного обмена и повышением потребности тканей в кислороде, повышением температуры тела (особенно в ответ на охлаждение), усилением работы сердца (повышение силы, частоты сердечных сокращений, увеличение сердечного выброса). Тканями-мишенями для тиреоидных гормонов являются сердце, почки, печень и двигательные мышцы.

Кальцитонин регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует поступление кальция в костную ткань.

При гипофункции щитовидной железы и недостаточности йодсодержащих гормонов в детском возрасте развивается *кретинизм*, сопровождающийся умственной и физической отсталостью, у взрослых – *микседема*, проявляющаяся в замедлении обменных процессов, отеках, ожирении, умственном замедлении психических процессов.

При гиперфункции щитовидной железы в кровь поступает много тиреоидных гормонов, усиливаются обменные процессы и развивается *тиреотоксикоз*. Он сопровождается похудением из-за активации обмена веществ, пучеглазием, увеличением размеров щитовидной железы, нарушением сна, раздражительностью, тахикардией.

Тиреоидные ЛС. Для лечения недостаточности щитовидной железы назначают заместительную терапию гормональными лекарственными средствами.

Дозы должны подбираться индивидуально с учетом характера заболевания, степени тяжести, возраста и общего состояния больного. Назначают внутрь при микседеме, кретинизме, ожирении с явлениями гипофункции щитовидной железы.

Левотироксин (*L-тироксин*, *эутирокс*) – синтетический левовращающий изомер тироксина. Назначается утром натощак. Нежелательные реакции чаще связаны с передозировкой и проявляются тахикардией, тремором, бессонницей, диареей.

Противопоказаны при тиреотоксикозе, сахарном диабете, истощении, коронарной недостаточности.

При гипотиреоидизме, связанном с недостаточностью йода в пище (при так называемом простом или *эндемическом зобе*), лечение сводится к добавлению в пищу йодидов, а также используются ЛС калия йодида *Йодомарин*, *Йодбаланс*, *Калия йодид.*

Антитиреоидные ЛС. Для консервативного лечения гипертиреоза используют ЛС, обладающие антитиреоидным действием (тиреостатики).

Тиамазол (*мерказололил*, *тирозол*) – синтетическое средство, угнетает синтез тироксина, ускоряет выведение йодидов. Применяется при гиперфункции щитовидной железы (базедова болезнь, узловой зоб), тиреотоксикозах, при подготовке к тиреоидэктомии. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Нежелательные реакции: аллергические реакции в виде сыпи, нарушении вкуса, угнетение кроветворения (лейкопения). Возможен «струмогенный» («зобогенный») эффект из-за повышения продукции тиреотропного гормона передней доли гипофиза.

При неэффективности консервативного лечения тиреотоксикоза применяется радиоактивный йод или хирургическое вмешательство с удалением части щитовидной железы.

Лекарственные средства гормонов паращитовидных желез

Паращитовидные железы продуцируют *паратгормон* (*паратиреоидин*). Он регулирует обмен кальция и фосфора, является антагонистом тиреокальцитонина: повышает содержание кальция в крови, мобилизуя его из костей и усиливая всасывание из кишечника, вызывает декальцификацию костей (рис. 46).

При недостатке в организме *паратиреоидина* (например, после удаления паращитовидных желез) уровень кальция в крови резко падает. Это сопровождается повышением возбудимости

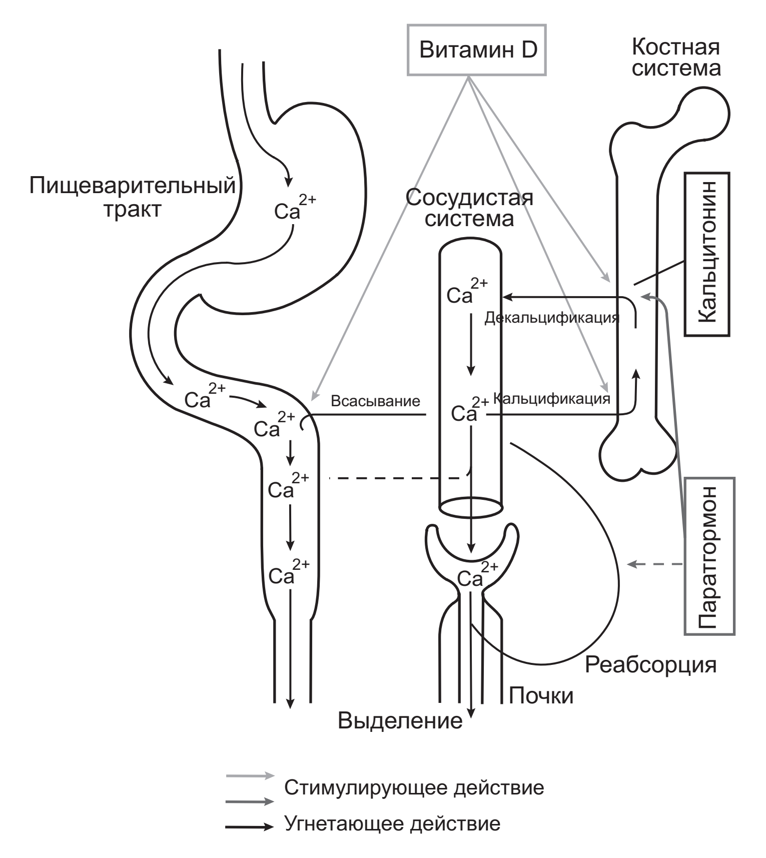


Рис. 46. Основная направленность действия веществ, регулирующих обмен кальция

ЦНС, появлением тетанических судорог и спазмов гладкомышечных органов.

Избыточная продукция паратгормона (например, при опухоли паращитовидной железы) приводит к освобождению кальция из костной ткани, которая разрыхляется и теряет прочность (остеопороз).

При гипофункции желез назначают *паратиреоидин*. Он представляет собой вытяжку из паращитовидных желез убойного скота, обладает свойствами естественного гормона. Применяют при гипокальциемии для предупреждения тетании и спазмофилии у детей. Противопоказан при гиперкальциемии.

При гиперфункции паращитовидных желез назначают *кальцитонин* (*кальцитрин*). Его получают из щитовидных желез свиней, вводят внутримышечно и подкожно.

Для укрепления костной ткани применяют также витамин D, препараты кальция, бисфосфонаты и хондропротекторы (получают из костной и хрящевой ткани животных) (см. «Биогенные стимуляторы»).

Гормональные лекарственные средства поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства

Поджелудочная железа имеет внешнюю и внутреннюю секрецию. *Инсулин*, который регулирует углеводный обмен и обладает выраженным гипогликемическим действием, продуцируется β-клетками островков Лангерганса. Антагонист инсулина – *глюкагон* – продуцируется α-клетками и проявляет гипергликемические свойства.

Механизм сахароснижающего действия *инсулина* достаточно сложен. Он стимулирует образование гликогена в печени из глюкозы, подавляет образование глюкозы из белков и жиров, стимулирует утилизацию глюкозы тканями в результате увеличения проницаемости мембран клеток для глюкозы. *Инсулин* также стимулирует синтез белков и жирных кислот (рис. 47).

При дефиците *инсулина* развивается сахарный диабет. Это заболевание проявляется гипергликемией (высокое содержание глюкозы в крови), глюкозурией (наличие глюкозы в моче), полиурией (увеличение мочеотделения), полидипсией (жажда).

Количество глюкозы в крови в норме должно составлять 3,9–6,0 ммоль/л.

Различают сахарный диабет I типа и II типа. Сахарный диабет I типа характеризуется абсолютным дефицитом инсулина. При сахарном диабете II типа наблюдается снижение секреции инсулина и чувствительности к нему тканей.

Для лечения *сахарного диабета I типа* в настоящее время преимущественно используют инсулин, получаемый методом генной инженерии, который полностью соответствует аминокислотному составу инсулина человека. Современные технологии позволяют получать высокоочищенные инсулины, которые реже вызывают осложнения. Выпускают их во флаконах по 5 мл; 10 мл, в 1 мл содержится 100 ЕД (за единицу

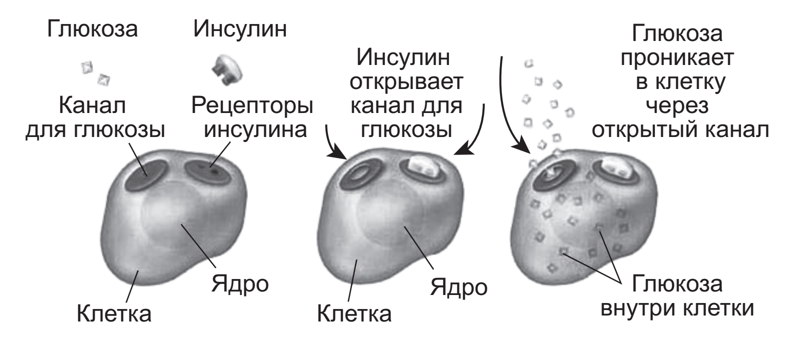


Рис. 47. Механизм действия инсулина

действия принимается интернациональная единица с активностью 0,04082 мг кристаллического инсулина). Их вводят с помощью специальных шприцев или шприц-ручек, которые заправляются картриджами с *инсулином*. Это создает большее удобство для больных и повышает качество их жизни.

По своим фармакологическим свойствам и длительности действия ЛС инсулина подразделяют на три группы.

➢ Инсулины короткого действия (нейтральные растворимые инсулины). Могут вводиться под кожу, в мышцу, в вену. Начало их действия при подкожном введении – 20–30 мин, продолжительность – 6–8 ч. Назначаются за 15–20 мин до еды. Их используют в стационаре для быстрого изменения состояния (например, при гипергликемической коме). К инсулинам короткого действия относятся: *актрапид НМ*, *апидра*, *инсуман рапид*, *новорапид*, *левемир*, *моноинсулин* и др.

➢ Инсулины средней продолжительности действия. Являются суспензиями (получают путем добавления к нейтральному растворенному инсулину избытка цинка, белка протамина и др.). Назначаются они под кожу (реже в мышцу), внутривенное введение не допускается. Длительность действия – 12–24 ч. К ним относятся инсулины: *протафан НМ*, *протамин-инсулин*, *инсуман базал*, *генсулин* и др. Вызывают аллергические реакции.

➢ Инсулины длительного действия. Являются *суспензиями цинкинсулина кристаллического*. Длительность действия – 24–36 ч. В экстренных случаях их не применяют. Это ЛС инсулинов: *инсулин детемир*, *инсулин гларгин* (*лантус*, *туджео солостар*) и др.

Нежелательные реакции: при передозировке инсулина или недостаточном поступлении углеводов с пищей – гипогликемия, сопровождающаяся чувством голода, слабостью, потливостью, онемением губ, языка, головокружением, сердцебиением.

При гипогликемическом состоянии больному необходимо выпить сладкий чай или съесть несколько кусочков сахара, печенье. При гипогликемической коме – в вену ввести *40% раствор глюкозы*, в тяжелых случаях – *0,1% раствор адреналина*, *преднизолон* (80–90 мг) или *глюкагон*.

Часто (особенно при применении инсулинов животного происхождения) возникают аллергические реакции местного и общего характера (отек, покраснение кожи, сыпь, зуд, повышение температуры). В этих случаях показано сменить вид инсулина.

Противопоказаниями к применению инсулина являются: гипогликемия, цирроз печени, острый гепатит, панкреатит, пороки сердца, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, нефриты.

Для лечения *сахарного диабета II типа* используются сахароснижающие средства для перорального приема. Их назначают при сахарном диабете легкой и средней тяжести больным в возрасте старше 35 лет.

По химическому строению и механизму гипогликемического действия они делятся на несколько групп.

Производные сульфонилмочевины стимулируют β-клетки поджелудочной железы и усиливают выброс эндогенного инсулина. При длительном применении развивается резистентность тканей (привыкание), что связано с утратой чувствительности β-клеток к ЛС данной группы и их истощением.

Глибенкламид по активности значительно превосходит лекарственные средства I поколения, обладает максимальным аффинитетом к рецепторам на β-клетках. Эффект наступает при значительно меньших дозах. Обладает наиболее выраженными кумулятивными свойствами, быстрой всасываемостью, хорошей переносимостью, малой токсичностью. Применяют 1–2 раза в сутки до еды. Дозы устанавливаются индивидуально.

К этой группе относятся также *гликвидон* (*глюренорм*), *гликлазид* (*диабетон*, *диадеон*, *реклид*).

Бигуаниды были получены из богатой гуанидином травы Galega officinalis (козлятник лекарственный), которая использовалась в традиционной европейской медицине.

Б и г у а н и д ы угнетают образование глюкозы, усиливают утилизацию ее тканями, оказывают антигипергликемическое действие. Они также стимулируют распад и снижают содержание жиров, понижают аппетит, уменьшают всасывание глюкозы из ЖКТ, вызывают значительное снижение массы тела у больных диабетом, страдающих ожирением.

Метформин (*метфогамма*, *глюкофаж*) хорошо всасывается из кишечника. Усиливает утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы и жиров из кишечника. Принимают ЛС до еды, через 2 ч после еды или во время еды. При его применении исключен риск развития гипогликемии, так как препарат не стимулирует секрецию инсулина. Нежелательные реакции: тошнота, рвота, диарея, металлический привкус.

Выпускается комбинированные ЛС: *«Глюкованс»*, *«Глюкоред»*, *«Глюкомет»* с *глибенкламидом*.

Достижения в понимании сложного патогенеза СД 2 типа дали основу для развития методов снижения уровня глюкозы с дополнительными механизмами действия, которые расширили возможности терапии и способствовали индивидуализации стратегии лечения. За последнее десятилетие было разработано несколько новых классов гипогликемических препаратов.

Эффекты пероральных гипогликемических средств представлены на рис. 48.

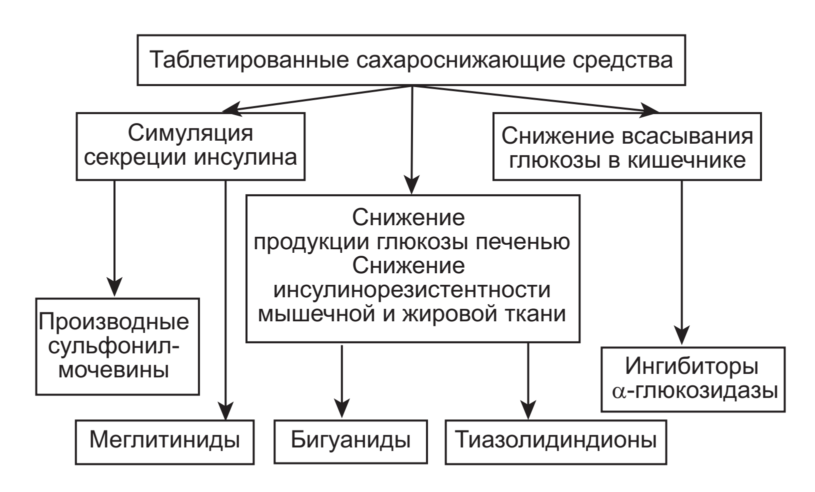


Рис. 48. Эффекты пероральных гипогликемических средств

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (*ДПП-4*) – *ситаглиптин* (*янувия*), *линаглиптин* (*тражента*), *вилдаглиптин* (*галвус*) – повышают уровень гормонов инкретинов. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При повышенном уровне глюкозы крови инкретины способствуют увеличению синтеза инсулина. Применяются для монотерапии сахарного диабета II типа по 1 таблетке независимо от приема пищи, а также в комбинации с *метформином*: *«Джентадуэто»*, *«Гальвус Мет»*, *«Янумет»*. Ингибиторы ДПП-4 обычно хорошо переносятся, частота нежелательных реакций сравнима с плацебо, очень низкий риск гипогликемии.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – *лираглутид* (*виктоза*), стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Снижает чувство голода и массу тела. Выпускается в шприц-ручках для подкожного введения. Нежелательные реакции: гипогликемия (особенно при комбинации с производными сульфонилмочевины), тошнота, снижение аппетита, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей.

Ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы II типа – *Эмпаглифлозин* (*джардинс*), *дапаглифлозин* (*форксига*). Являются обратимыми, селективными и конкурентными ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы II типа, которые являются основными белками-переносчиками, ответственными за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток. Ингибирование данных переносчиков приводит к выведению избытка глюкозы почками. Применяются в таблетках 1 раз в день с 18 лет (табл. 28).

Нежелательные реакции: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином), жажда, вагинальный кандидоз, повышенное выделение мочи.

Таблица 28. **Формы выпуска и способы применения гормональных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Соматропин (*Somatropinum*)	Флаконы по 2; 4; 8; 10; 12; 16 ЕД (МЕ) сухого вещества Шприц-ручки	Перед введением растворить в 2 мл *0,25% раствора новокаина* В мышцу (под кожу) 2–3 раза в неделю

1	2	3
Гонадотропин хорионический (*Gonadotropinum Chorionicum*)	Флаконы 500; 1000; 1500; 2000; 5000 ЕД (МЕ) сухого вещества	Растворить порошок в растворителе, в мышцу (под кожу)
Гонадотропин менопаузный (*Gonadotropinum menopausum*)	Флаконы (ампулы) 75; 150 МЕ	Растворить порошок в растворителе, в мышцу (под кожу)
Бромокриптин (*Bromocriptinum*)	Таблетки 0,0025; 0,005; 0,01	По 1/2 – 1 таблетке 2–3 раза в сутки во время или после еды
Окситоцин (*Oxytocinum*)	Ампулы по 1 мл (в 1 мл 5 ЕД)	В мышцу, в вену капельно на *5% растворе глюкозы*
Левотироксин (*Levothyroxinum*)	Таблетки 0,000025; 0,00005; 0,0001; 0,00015	По 1–2 таблетки 1 раз в сутки утром
Тиамазол (*Thiamazolum*)	Таблетки 0,005	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки после еды
Инсулин актрапид (*Insulin Astrapid HM*)	Флаконы по 10 мл (1 мл – 100 ЕД)	Под кожу, в мышцу 3 раза в сутки
Глибенкламид (*Glibenclamidum*)	Таблетки 0,005	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки натощак или через 2 ч после еды
Метформин (*Metforminum*)	Таблетки 0,5; 0,85; 1,0	Утром натощак по 1 таблетке
Ситиглиптин (*Sitagliptinum*)	Таблетки 0,025; 0,1	По 1–2 таблетки 1 раз в сутки независимо от приема пищи

Контрольные вопросы и задания

1. Каково основное применения *соматотропина* и каково его влияние на обмен веществ?

2. Назовите показания к применению ЛС задней доли гипофиза.

3. Опишите фармакологические свойства и применение тиреоидных и антитиреоидных ЛС.

4. Охарактеризуйте действие *паратиреоидина* и его аналогов на обмен кальция и фосфора.

5. Объясните фармакодинамику ЛС *инсулина* (действие на углеводный обмен, применение, принципы дозировки, классификация, способы введения).

6. Дайте классификацию ЛС *инсулина*.

7. В каких случаях применяют синтетические гипогликемические средства? Дайте их классификацию, опишите механизм действия.

8. В чем заключается первая помощь при гипогликемической коме?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Соматотропин:

а) гормон роста;
б) обладает катаболическим действием;
в) обладает анаболическим действием;
г) применяется при акромегалии;
д) назначается при карликовом росте.

2. Укажите основные эффекты вазопрессина.

а) увеличение диуреза;
б) уменьшение диуреза;
в) сужение кровеносных сосудов;
г) расширение кровеносных сосудов.

3. Укажите гормоны щитовидной железы.

а) *окситоцин*;
б) *инсулин*;
в) *тироксин*;
г) *гидрокортизон*;
д) *кальцитонин*.

4. При гипертиреозе применяют:

а) *мерказолил*;
б) *левотироксин*;
в) *трийодтиронин*;
г) *тиамазол*.

5. *Окситоцин*:

а) гормон задней доли гипофиза;
б) увеличивает тонус миометрия;
в) применяется для стимуляции родов;
г) снижает тонус миометрия.

6. Укажите противодиабетические средства, применяемые внутрь.

а) *актрапид*;
б) *глибенкламид*;
в) *метформин*;
г) *инсулин*;
д) *лантус*.

7. Механизм гипогликемического действия *инсулина*:

а) увеличение захвата глюкозы тканями;
б) усиление утилизации глюкозы в клетках;
в) угнетение гликонеогенеза;
г) уменьшение образования гликогена.

8. Нежелательные реакции *инсулина*:

а) снижение аппетита;
б) возможность гипогликемии;
в) аллергические реакции.

Гормональные лекарственные средства коры надпочечников

Кора надпочечников продуцирует более 40 гормонов, которые называются кортикостероидами. Они делятся на три группы:

- глюкокортикоиды, регулирующие в основном углеводный и белковый обмены (*кортизон*, *гидрокортизон*);
- минералокортикоиды, регулирующие в основном водно-солевой обмен (*альдостерон*, *дезоксикортикостерон*);
- кортикостероиды с андрогенной и эстрогенной активностью (половые гормоны).

При гипофункции коры надпочечников развивается болезнь Аддисона, которая характеризуется мышечной слабостью, уменьшением массы тела, гиперпигментацией («бронзовая болезнь»), нарушением белкового, углеводного и водно-солевого обменов.

Глюкокортикоиды обладают широким спектром действия. Активно влияют на углеводный и белковый обмены, несколько меньше на липидный и водно-солевой. Со стороны *углеводного обмена* это проявляется повышением глюкозы в крови (иногда и в моче). Они активируют гликонеогенез (образование глюкозы из белков и жиров), снижают утилизацию глюкозы тканями, способствуют ее накоплению в печени.

Глюкокортикоиды задерживают синтез белков и ускоряют их распад (*катаболический эффект*).

Влияние на *водно-солевой обмен* глюкокортикоидов проявляется в задержке ионов Na^+ и воды и выведении ионов K^+. Они снижают всасывание ионов Ca^{2+}, вызывают деминерализацию костей и остеопороз, у детей нарушаются формирование тканей, рост (табл. 29).

Таблица 29. **Метаболические эффекты кортикостероидов**

Эффект	Следствие эффекта при длительном приеме больших доз
1	2
Глюкокортикоидные эффекты	
Снижение уровня кортикотропина (АКТГ)	Угнетение функции и атрофия коры надпочечников
Снижение захвата глюкозы тканями. Повышение глюконеогенеза. Повышение уровня глюкозы в крови	Развитие стероидного сахарного диабета
Повышение катаболизма белка	Мышечное истощение, истончение кожи
Снижение синтеза белков (антител)	Повышение восприимчивости к инфекциям
Повышение катаболизма костной ткани	Задержка роста костей (у детей) и остеопороз
Повышение секреции соляной кислоты и пепсина	Изъязвление слизистой оболочки желудка и пищевода
Перераспределение жира с верхних и нижних конечностей на туловище и лицо	Округление и покраснение лица (лунообразное лицо)
Возбуждение ЦНС	Стероидные психозы (от эйфории до депрессии)

Окончание табл. 29

1	2
Минералокортикоидные эффекты	
Повышение реабсорбции ионов Na^+	Задержка в организме натрия и воды. Гипокалиемия, миямия
Повышение экскреции ионов K^+ и H^+	Артериальная гипертензия. Мышечная слабость

Влияя на *липидный обмен*, вызывают перераспределение жира: в одних тканях происходит усиление процессов липолиза (конечности), при этом возрастает количество свободных жирных кислот в плазме крови, а в других тканях происходит усиление процессов липогенеза (верхняя часть туловища, лицо – «лунообразное лицо», шея – «горб буйвола»). В крови возникает гиперхолестеринемия.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное противошоковое действие. *Противовоспалительное действие* обусловлено угнетением активности фосфолипазы A_2 и стабилизацией мембран клеток, снижением образования простагландинов и лейкотриенов. *Противоаллергический эффект* связан со стабилизацией тучных клеток и препятствием их дегрануляции. *Иммуносупрессивное действие* проявляется в снижении количества лимфоцитов, снижении уровня иммуноглобулинов, угнетении фагоцитоза. Повышением АД из-за увеличения концентрации катехоламинов в крови и сужения сосудов определяется *противошоковое действие*.

Основными показаниями к применению глюкокортикоидов является ревматизм, коллагенозы, ревматоидный артрит, полиартрит, бронхиальная астма, кожные аллергические заболевания (нейродермиты, экзема, дерматит и др.), острый лейкоз, системная красная волчанка, профилактика и лечение шоков различного происхождения. На основании иммунодепрессивного действия глюкокортикоиды используются при трансплантации органов и тканей для подавления реакции отторжения, а также при различных аутоиммунных заболеваниях.

Из природных глюкокортикоидов практическое применение нашли *кортизон* и *гидрокортизон*. Выпускают *кортизона ацетат*, который применяют внутрь и внутримышечно. В вену *кортизона ацетат* вводить нельзя, так как он практически не

растворим в воде и образуется суспензия. Он влияет на углеводный и белковый обмены, слабее – на водно-солевой обмен. Действие после однократного приема внутрь продолжается 6–8 ч, после введения в мышцу – 8–12 ч.

Гидрокортизон по действию на организм близок к *кортизону*, но несколько более активен.

Гидрокортизон для приема внутрь используется редко. Входит в состав гидрокортизоновой мази, аэрозолей.

Гидрокортизона ацетат практически не растворим в воде. Применяется наружно в виде мази при аллергических заболеваниях кожи, в виде суспензии вводится в мышцу, в полость суставов, оказывая при этом сильное противовоспалительное действие без общих нежелательных реакций.

В глазной практике при конъюнктивитах, блефаритах, кератитах и других заболеваниях применяют 0,5% глазную мазь.

Гидрокортизона сукцинат выпускают в виде натриевой соли для инъекций. Применяют при острой недостаточности надпочечников при бронхоастматическом статусе, для профилактики и лечения шоков и при других острых состояниях.

Гидрокортизона бутират выпускается под названиями *латикорт* и *локоид* в виде мази, крема и лосьона. Применяют при экземе, дерматитах, псориазе.

Получен ряд синтетических аналогов природных глюкокортикоидов. Эти соединения более активны, действуют в меньших дозах, слабее влияют на минеральный обмен.

Преднизолон в 3–5 раз активнее *кортизона ацетата*. В несколько меньшей степени, чем *гидрокортизон*, задерживает в организме ионы Na^{+}. В связи с этим нежелательные реакции при его назначении наблюдаются реже, чем у *гидрокортизона* и *кортизона*. Эффективен при приеме внутрь в таблетках. Для местного применения выпускают *0,5% преднизолоновая мазь*, в глазной практике – *0,3% преднизолоновая мазь*.

Метилпреднизолон (*метипред*, *медрол*) – аналог *преднизолона*, практически не обладает минералокортикоидной активностью. *Метилпреднизолон* имеет большую способность накапливаться в воспаленных тканях, чем в нормальных. В отличие от *преднизолона метилпреднизолон* в меньшей степени вызывает атрофию кожи, мышц, остеопороз костей, поэтому он больше подходит для длительного приема. Подбор дозы производится индивидуально.

Назначают внутрь, в острых случаях – в мышцу или в вену в виде *натрия сукцината* (*солу-медрол*), в полость суставов в виде

ацетата пролонгированного действия (*депо-медрол*). В виде *метилпреднизолона ацепоната* (*адвантан*) выпускается в виде мази.

Дексаметазон и *триамцинолон* – фторсодержащие производные *преднизолона*. Фторированные производные плохо всасываются из мазевых форм через кожу и слизистые оболочки, оказывают в основном местный эффект, при их назначении снижается риск развития нежелательных реакций.

Дексаметазон оказывает сильное противовоспалительное действие. В 7 раз активнее *преднизолона* и в 35 раз активнее *кортизона*. ЛС хорошо переносится, в терапевтических дозах мало влияет на минеральный обмен и не вызывает задержки натрия и воды в организме. Препарат рекомендуется применять кратковременно, только при обострении заболевания и непереносимости *преднизолона*. Выпускают в таблетках, инъекциях, глазных каплях.

Триамцинолон (*кеналог*) по химическому строению и действию близок к *дексаметазону*. Выпускается в инъекциях, таблетках, мазях.

Бетаметазон является производным *дексаметазона* и *гидрокортизона*. Применяют наружно (мазь, крем, лосьон), внутрь (таблетки) и парентерально (суспензии в ампулах и флаконах – *дипроспан*, *бетаспан Депо*, *ребоспан* для внутрисуставного введения).

По длительности действия выделяют глюкокортикоиды:

- короткого действия (5–12 ч) – *гидрокортизон*, *кортизон*;
- средней продолжительности действия (12–30 ч) – *преднизолон*, *метилпреднизолон*;
- длительного действия (36–72 ч) – *триамцинолон*, *бетаметазон*, *дексаметазон*.

Глюкокортикоиды широко используются при различных кожных заболеваниях (дерматиты, псориаз, экзема и др.). Для этой цели выпускаются различные мази, кремы, пасты, растворы: *триамцинолон* (*фторокорт*), *флуоцинолон* (*флуцинар*, *синафлан*, *синаф*), *бетаметазон* (*целестодерм*), *клобетазол* (*кловейт*), *мометазон* (*элоком*, *момедерм*), комбинированные *«Тридерм»*, *«Лоринден-А»*, *«Лоринден-С»*, *«Бетасалицилик»*, *«Бетасалин»*, *«Мезосалик»*, *«Бетадерм»*, *«Дипросалик»*, *«Триакутан»* и др. Они обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической и противозудной активностью, плохо всасываются с кожи и практически не оказывают резорбтивного действия.

В лор-практике и офтальмологии используются комбинированные глазные и ушные капли *«Софрадекс»*, *«Полидекса»*,

«Неладекс», *«Тобрадекс»*, *«Дексатобром»*, *«Гентадекс»*, *«Вигадекса»*, спреи для носа *флутиказона фуроат* (*авамис*, *фликсоназе*, *назофан*), *мометазона фуроат* (*назонекс*, *морис*, *морезон*, *момезал*), *беклометазона дипропионат* (*насобек*), *будесонид интели*, комбинированный спрей «*Ринодекса с фенилэфрином*».

К ЛС глюкокортикоидов, которые плохо всасываются через покровные ткани, относится также *беклометазона дипропионат*. Он применяется в виде ингаляций главным образом при бронхиальной астме. Входит в состав аэрозоля *«Беклосол»* в сочетании с *сальбутамолом*. Применяются также аэрозоли *Флутиказон* (*фликсотид*, *селефлу*), *Будесонид интели*. Их назначают для базисной терапии бронхиальной астмы, часто в сочетании с бронходилататорами: *«Серетид»*, *«Сабакомб»*, *«Фостер»*, *«Салмерикс»* и др. Нежелательные реакции – охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. *Будесонид-интели* – суспензия в ампулах для ингаляций.

Глюкокортикоиды являются во многих случаях весьма ценными, но далеко не безопасными ЛС. Длительное их применение часто сопровождается нежелательными, нередко тяжелыми нежелательными реакциями: кортикоидной зависимостью, ожирением, гипокалиемией, мышечной слабостью, гипертензией, отеками, гипергликемией, остеопорозом и патологическими переломами костей, нервно-психическими нарушениями (бессонницей, эйфорией), ожирением, истончением кожи, задержкой роста у детей, катарактой, стероидным диабетом, снижением иммунитета и сопротивляемости к инфекциям, угнетением коллагенобразующих процессов, появлением стероидных пептических язв, тератогенным эффектом и др.

Применение глюкокортикоидов должно проводиться только при наличии четких показаний и под тщательным контролем врача. При длительном применении гормонов дозы их должны снижаться постепенно, внезапное прекращение опасно, может развиться острая надпочечниковая недостаточность.

С учетом циркадного ритма секреции эндогенных кортикостероидов при непрерывной терапии максимальную дозу ЛС глюкокортикоидов перорально необходимо принимать утром (или 2/3 суточной дозы утром около 8 ч после еды и 1/3 – днем).

При кратковременной терапии глюкокортикоиды в максимальных дозах вводятся однократно или в течение нескольких

дней. Синдром отмены при этом не успевает развиться. Используется при шоке, системных аллергических реакциях, астматическом статусе и ряде других неотложных состояниях.

Для снижения нежелательных реакций иногда используются прерывистые схемы лечения. Пульс-терапия – быстрое (в течение 30–60 мин) внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов (около 1 г) 1 раз в день на протяжении 3 суток. С этой целью чаще всего используют *метилпреднизолон* в виде *солу-медрола*, *дексаметазона*.

Для уменьшения нежелательных явлений во время лечения требуется назначение диеты, богатой полноценными белками, калием, кальцием, витаминами, с ограничением поваренной соли. Рекомендуется прием иммуностимуляторов.

Противопоказаны глюкокортикоиды при тяжелых формах гипертонической болезни, недостаточности кровообращения, психозах, ЯБЖ, остеопорозе, СД, беременности.

Минералокортикоиды регулируют водно-солевой обмен, способствуют задержке в организме натрия, хлоридов и воды и ускоряют выведение калия. Увеличивают гидрофильность тканей, повышают АД, а также тонус и работоспособность скелетных мышц.

Углеводный обмен минералокортикоиды изменяют незначительно. Противовоспалительные и противоаллергические свойства у них отсутствуют.

Флудрокортизон (*кортинефф*) – синтетический аналог гормона коры надпочечников, фторированное производное *гидрокортизона*. Обладает высокой минералокортикоидной активностью. Показан при недостаточности коры надпочечников. Выпускается в таблетках. Доза подбирается индивидуально.

Нежелательные реакции связаны с чрезмерной задержкой в организме ионов Na^+ и воды: появляются отеки, повышается давление.

Лекарственные средства половых гормонов

Лекарственные средства гормонов женских половых желез

Половые гормоны определяют половую дифференцировку в эмбриональном периоде, характер вторичных половых признаков (форму тела, распределение жировой ткани, характер

волосяного покрова, голос, психику), функциональную активность репродуктивной системы, формирование специфических поведенческих реакций, водно-солевой обмен.

Женские половые гормоны делят на эстрогенные и гестагенные (прогестины). *Эстрогены* (*эстрон*, *эстрадиол*) образуются в фолликулах яичников. Они стимулируют развитие половых органов и вторичных половых признаков, участвуют в регуляции менструального цикла, способствуют подготовке слизистой оболочки матки к имплантации яйцеклетки (создание условий для оплодотворения), вызывают пролиферацию эндометрия, участвуют в обмене веществ, поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов, подавляют резорбцию («рассасывание») костей, повышают свертываемость крови, снижают уровень холестерина

Эстрогенные ЛС применяют при нарушении менструального цикла, аменорее (отсутствие менструаций в период половой зрелости), бесплодии, климаксе, переношенной беременности, остеопорозе, мужчинам назначают при раке предстательной железы, а также у женщин старше 60 лет при раке молочной железы.

В качестве ЛС используются природные эстрогены и их аналоги – *эстрон* и *эстрадиол*, а также синтетические вещества, обладающие эстрогенной активностью – *этинилэстрадиол*.

Эстрон является естественным фолликулярным гормоном. Назначают в виде масляных растворов в мышцу ежедневно или через сутки.

Этинилэстрадиол – полусинтетическое ЛС. Это наиболее активный эстроген, эффект которого сохраняется при приеме внутрь в таблетках. Используется в комбинированных контрацептивах.

Эстрадиола дипропионат активнее *эстрона* и действует значительно продолжительнее. *Эстрадиол* входит в состав геля для трансдермального применения *Эстрожель*, трансдермального спрея *лензетто*, который наносится на кожу живота, плеча, предплечья 1 раз в день, драже *Прогинова*.

Эстриол (*овестин*, *эстринорм*, *вагестрол*) близок по структуре и действию к *эстрону*. Назначают для восстановления вагинального эпителия, рН среды и микрофлоры влагалища при нарушениях, связанных с эстрогенной недостаточностью, а также при недержании мочи. Применяют внутрь в таблетках и интравагинально в виде крема или суппозиториев.

При длительном применении эстрогенов могут возникать маточные кровотечения, боль в молочных железах, иногда наблюдаются отеки, тошнота, рвота. При применении больших доз – токсическое повреждение печени. У мужчин эстрогены вызывают феминизацию, снижают либидо, потенцию.

У женщин в возрасте до 60 лет эстрогены противопоказаны при опухолях половых органов, молочных желез, при беременности. Их не рекомендуют вводить при эндометрите, склонности к маточным кровотечениям. Следует с осторожностью назначать эстрогены при заболеваниях печени, почек.

Гестагенный гормон (*прогестерон*) образуется в желтом теле, плаценте, надпочечниках. Он вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует развитию секреторной системы молочных желез и стимулирует лактацию. *Прогестерон* угнетает сократительную активность матки (способствует развитию плаценты), овуляцию и синтез гонадотропинов.

Прогестины назначают при аменорее, хроническом воспалении яичников, дисфункциональных маточных кровотечениях, бесплодии, невынашивании беременности, при климаксе и после хирургического удаления яичников.

Прогестерон для медицинского применения получают синтетическим путем, который по активности соответствует естественному гормону. Вводят в виде масляных растворов в мышцу и под кожу ежедневно.

Оксипрогестерона капронат является синтетическим аналогом гормона *прогестерона*. Он более стоек в организме, чем *прогестерон*, действует медленнее и оказывает пролонгированный эффект. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора действие его продолжается от 7 до 14 дней. По биологическим свойствам *оксипрогестерона капронат* сходен с *прогестероном*. В капсулах выпускается препарат *Утрожестан*, в виде вагинальго геля *Крайнон*, в капсулах для внутреннего и интравагинального введения, в ампулах и вагинальном геле *Сустен*. Их применяют для заместительной гормонотерапии, при бесплодии, мастопатии, профилактики угрозы выкидыша. При интравагинальном применении капсулу вводят глубоко во влагалище 1 раз в сутки, а при пероральном – однократно или в два приема – утром и вечером.

Для лечения мастопатий применяется гель *Прожестожель*. Гель необходимо наносить на сухую чистую кожу молочных желез с помощью аппликатора-дозатора.

Аллилэстренол (*туринал*), *норэтистерон* (*норколут*), *дидрогестерон* (*дюфастон*) – пероральные синтетические прогестины, хорошо всасываются при приеме внутрь. Применяют при привычных и угрожающих абортах, при угрозе преждевременных родов, дисфункциональных маточных кровотечениях и других заболеваниях, связанных с недостаточностью желтого тела. Применяются 3 раза в сутки по 1 таблетке.

Диеногест (*визанна*) применяется при эндометриозе, подавляет трофические эффекты эстрогенов вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках.

Отрицательное действие прогестинов проявляется набуханием молочных желез, повышением АД, отеками, увеличением массы тела, головной болью.

Противопоказаны при нарушениях функции печени, раке молочной железы и половых органов, склонности к тромбозам.

Противозачаточные средства (контрацептивы)

Гестагены угнетают продукцию лютеинизирующего гормона, а эстрогены – фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза, которые необходимы для роста и созревания фолликула и процесса овуляции. На этом основании предложено использовать некоторые гестагенные вещества в качестве противозачаточных средств. Для усиления эффекта их обычно комбинируют с небольшой дозой эстрогенного вещества. Противозачаточные средства препятствуют овуляции (центральный фактор), вызывают изменения в миометрии таким образом, что имплантация яйцеклетки затрудняется (маточный фактор), повышают вязкость шеечной слизи и снижают подвижность сперматозоидов (шеечный фактор).

Комбинированные контрацептивы делятся на моно-, двух- и трехфазные.

Монофазные контрацептивы содержат в каждой таблетке одинаковое количество *эстрогена* и *гестагена*. Их принимают внутрь ежедневно в течение 21 дня начиная с 1-го дня менструального цикла, затем – 7-дневный перерыв: *«Новинет»*, *«Миллигест»*, *«Микрогенон»*, *«Регулон»*, *«Джес»*, *«Ригевидон»*, *«Берегина»*, *«Логест»*, *«Жанин»*, *«Ярина»*, *«Линдинет»*, *«Белара»*, *«Зоэли»*, *«Делсия»*, *«Сузанна»*, *«Ивонна»* и др. Их применяют также для лечения дисменореи, эндометриоза и других гинекологических заболеваний. Выпускают также *«Ярина*

плюс», *«Джес плюс»* в количестве 28 таблеток, в состав которых входит *метафолин* (биологически активная форма *фолиевой кислоты*).

Двух- и трехфазные контрацептивы выпускаются в виде набора таблеток разного цвета. Их назначают с 1-го дня менструального цикла с 7-дневным перерывом: *«Три-Мерси»*, *«Триквилар»*, *«Три-регол»*, *«Дивина»* и др. Состоят из таблеток трех видов, имитируют нормальный гормональный цикл и рекомендуются женщинам до 18 и после 35 лет.

«Клайра» состоит из 28 таблеток пяти видов. Кроме контрацепции применяется также при тяжелых менструальных кровотечениях.

Выпускаются также *моногормональные контрацептивы* («мини-пили»), которые назначаются с 1-го по 2-й день цикла по 1 таблетке в день в одно и то же время без перерыва. Они содержат только прогестины (*лактинет*, *чарозетта* и др.), рекомендуются курящим, кормящим женщинам, а также больным СД с высоким АД и при повышенной свертываемости крови.

Гормоны входят в состав других противозачаточных форм: пластыри (*евра*), подкожные имплантанты (*норплант*), вагинальные кольца, инъекции (*депо провера*). Они представляют собой пролонгированные лекарственные формы и создают постоянную концентрацию гормонов в организме длительное время.

Посткоитальные (*«пожарные»*) контрацептивы используются для экстренной контрацепции. *Левоноргестрел* (*постинор*, *эскапел*, *аводель*) принимается 1 или 2 раза с интервалом в 12 ч в течение 72 ч после незащищенного полового акта. Вызывает микроаборт, поэтому часто использовать не рекомендуется. Нежелательные реакции проявляются в диспептических расстройствах, увеличении массы тела, повышении АД, тромбоэмболических осложнениях, снижении либидо, маточных кровотечениях, нервно-вегетативных расстройствах, нагрубании молочных желез.

Противопоказаны при беременности, лактации, опухолях, склонности к тромбоэмболии, заболеваниях печени, неврозах, психозах, гипертензии.

К *негормональным* ЛС экстренной контрацепции относится модулятор прогестагеновых рецепторов *улипристал* (*эсмия*). Таблетка в дозе 30 мг применяется в течение 120 ч после незащищенного полового акта. Нежелательные реакции – головная боль, тошнота, боль в животе.

Мифепристон (*гинестрил*) – синтетическое антиандрогенное средство в дозе 10 мг также используется в качестве средства экстренной контрацепции в течение 72 ч, а в дозе 50 мг применяется также при миоме матки.

Лекарственные средства гормонов мужских половых желез

Андрогены вырабатываются в семенниках. Основным гормоном является *тестостерон*. Его продукция регулируется лютеинизирующим гормоном передней доли гипофиза. Под влиянием *тестостерона* развиваются половые органы и вторичные половые признаки, контролируется сперматогенез. Андрогены обладают анаболическим действием, т.е. усиливают синтез белка в печени, почках и особенно в мышцах.

Лекарственные средства с андрогенной активностью применяют при недостаточном половом развитии, импотенции, гипофункции половых желез, климактерических нарушениях, остеопорозе, а также женщинам – при раке молочной железы, яичников (у женщин до 60 лет).

Тестостерона пропионат получают синтетическим путем. Обладает выраженной андрогенной и анаболической активностью. Вводят масляные растворы в мышцу 1 раз в 2 дня. При введении внутрь неэффективен, так как быстро разрушается в печени. Тестостерон применяется в виде масляного раствора для внутримышечного введения «Омнадрен 250». Представляет собой смесь эфиров тестостерона. Дозы устанавливаются индивидуально в зависимости от назначения.

Метилтестостерон по действию и строению аналогичен *тестостерону*, но в несколько раз уступает последнему по активности. Преимуществом его является эффективность при приеме внутрь. Применяют в виде сублингвальных таблеток.

Нежелательные реакции андрогенных ЛС проявляются в повышении половой возбудимости, головокружениях, отеках, диспептических явлениях, у женщин – маскулинизации.

Противопоказаны при раке предстательной железы, нарушении функции печени, почек, сердечной недостаточности, пожилом возрасте мужчин.

Анаболические стероиды

Анаболические стероиды представляют собой синтетические лекарственные средства, производные мужских

половых гормонов, которые лишены андрогенной активности и в большей степени обладают анаболической активностью. Они усиливают синтез нуклеиновых кислот и белка в тканях, миокарде, увеличивают массу тела, активизируют процессы тканевого дыхания, способствуют накоплению энергии, задерживают выведение азота, калия, серы и фосфора, способствуют фиксации кальция в костях. Клинически их действие проявляется в повышении аппетита, увеличении массы тела, ускорении кальцинации костей, улучшении общего состояния.

Применяют анаболические стероиды при кахексии (истощении), астении, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, остеопорозе, ожогах, гипофизарной карликовости, после лучевой терапии, инфаркте миокарда, ЯБЖ, переломах костей и др.

Нандролон (*ретаболил*) является активным, длительно действующим анаболическим стероидом. После однократной инъекции эффект сохраняется 7–14 дней. Оказывает слабый андрогенный эффект, малотоксичен.

Нежелательные реакции: диспептические расстройства, увеличение печени, отеки, акне, мышечные судороги, у женщин возможны нарушение менструального цикла, огрубение голоса и другие явления, связанные с андрогенным действием, у мужчин – импотенция.

Противопоказаны анаболические стероиды при раке предстательной железы, простатите, заболеваниях печени, беременности, лактации.

К нестероидным анаболическим средствам относится *калия оротат*. Оротовая кислота является предшественником пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, поэтому влияет на синтез белковых молекул. Применяют его при нарушениях белкового обмена: дистрофии миокарда, аритмиях сердца, заболеваниях печени, физических нагрузках и др. ЛС обычно хорошо переносится. Анаболическим действием обладают *левокарнитин*, *инозин* (*рибоксин*), *кленбутерол*, *соматропин*, *гонадотропины* (табл. 30).

Таблица 30. **Формы выпуска и способы применения гормональных ЛС надпочечников, половых желез**

Название ЛС	Формы выпуска	Способ применения
1	2	3
Кортизона ацетат (*Cortisoni acetas*)	Флаконы *2,5% суспензия* – 10 мл	В мышцу по 1–2 мл

Продолжение табл. 30

1	2	3
Гидрокортизон (*Hydrocortisonum*)	Ампулы (флаконы) 2,5% суспензия – 2 мл; 5 мл Глазная мазь 0,5% – 3,0 Мазь (крем) 1%; 5% – 10,0; 20,0	В мышцу по 1–2 мл, в полость сустава 1 мл За веко 1–3 раза в сутки На пораженную поверхность 1–3 раза в сутки
Преднизолон (*Prednisolonum*)	Таблетки 0,001; 0,005 Мазь 0,5% – 10,0; 20,0 Ампулы 0,03 – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки На пораженную поверхность 1–3 раза В вену медленно на *физиологическом растворе* по 1–2 мл
Метилпреднизолон (*Methyprednisolonum*)	Таблетки 0,004; 0,008; 0,016; 0,032 Ампулы (флаконы) – 0,02; 0,04 сухого вещества	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки (утром) Содержимое растворить в *изотоническом растворе натрия хлорида*, вводить в вену капельно
Дексаметазон (*Dexamethasonum*)	Таблетки 0,0005; 0,004 Флаконы 0,1% раствор – 5 мл, 10 мл Ампулы 0,004 – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки По 1–2 капли в полость конъюнктивы 4–5 раз в сутки По 0,004 в мышцу, в вену
Триамцинолон (*Triamcinolonum*)	Таблетки 0,004 Ампулы (флаконы) 1%; 4%; 8% суспензии – 1 мл	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки В мышцу, в сустав по 1–2 мл 1 раз в 2–4 недели
Беклометазон (*Beclometasonum*)	Аэрозоль для ингаляций по 10 мл – 120; 200 доз	Ингаляционно 1–2 дозы 3 раза в сутки
Эстрадиол (*Oestradioli dipropionas*)	Ампулы 0,1% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл 1 раз в 3–5 суток
Прогестерон (*Progesteronum*)	Ампулы 1%; 2,5% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл ежедневно или через день
Оксипрогестерона капронат (*Oxyprogesteroni capronas*)	Ампулы 12,5% масляный раствор – 1 мл	В мышцу по 1–2 мл 1 раз в неделю

Окончание табл. 30

1	2	3
Аллилэстренол (*Allilestrenolum*)	Таблетки 0,005	По 1 таблетке 2—3 раза в сутки
Тестостерон (*Testosteronum*)	Ампулы 1%; 2,5% масляный раствор — 1 мл	В мышцу по 1 мл ежедневно или через сутки
Нандролон (*Nandrolonum*)	Ампулы 5% масляный раствор — 1 мл	В мышцу по 1—2 мл 1 раз в 7—10 дней

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните гормональные и негормональные свойства глюкокортикоидов, механизм противовоспалительного и противоаллергического действия.

2. Назовите глюкокортикоиды для местного применения.

3. Перечислите показания к применению глюкокортикоидов, их нежелательные реакции. Какие рекомендации необходимо давать при назначении ЛС коры надпочечников для профилактики нежелательных реакций?

4. Дайте классификацию, охарактеризуйте действие и применение ЛС эстрогенов и прогестинов.

5. Каковы фармакологические свойства и применение андрогенных ЛС?

6. Дайте общую характеристику, классификацию комбинированных оральных контрацептивов. Опишите их применение, нежелательные реакции.

7. Объясните фармакодинамику анаболических стероидов. Назовите ЛС, показания к применению.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Как влияют глюкокортикоиды на обмен веществ в организме?

а) повышают содержание глюкозы в крови;
б) снижают содержание глюкозы в крови;
в) стимулируют процессы распада белка в мышцах;
г) угнетают процессы распада белка в мышцах;
д) способствуют выведению ионов K^+ из организма.

2. Укажите основные эффекты глюкокортикоидов, используемые в медицинской практике.

а) противовоспалительный;
б) противоаллергический;
в) катаболический;
г) иммунодепрессивный.

3. Укажите основные показания к применению глюкокортикоидов.

а) болезнь Аддисона;
б) СД;
в) аллергические заболевания;
г) аутоиммунные заболевания;
д) остеопороз.

4. Лекарственные средства эстрогенов:

а) стимулируют развитие вторичных половых признаков;
б) вызывают гиперплазию эндометрия;
в) применяются при недостаточности функции яичников;
г) вызывают остеопороз.

5. ЛС гестагенов:

а) стимулирует овуляцию;
б) предупреждает овуляцию;
в) применяются для сохранения беременности;
г) входят в состав противозачаточных средств.

6. Укажите эстрогенные ЛС.

а) *эстрадиол*;
б) *прогестерон*;
в) *эстриол*;
г) *тестостерон*;
д) *преднизолон*;
е) *прогинова*.

7. Укажите анаболические стероиды.

а) *эстрон*;
б) *прогестерон*;
в) *преднизолон*;
г) *ретаболил*;
д) *тестостерон*.

Витамины

Витамины – вещества разнообразного химического строения, необходимые для нормальной жизнедеятельности организма. Слово «витамин» происходит от лат. *vita* – жизнь и *amin* – соединение азота, т.е. жизненный амин. Благодаря

огромной активности даже в малых дозах они регулируют биологические процессы во всех тканях и клетках. Витамины входят в состав коферментов, участвующих в обмене веществ, усвоении белков, жиров, углеводов, в ферментативных реакциях, нормализирующих пищеварение, функции сердечно-сосудистой системы, нервные реакции, процессы роста, развития, образование гормонов.

Витамины повышают трудоспособность, сопротивляемость организма к инфекциям, различным заболеваниям. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию.

Большинство витаминов в организме не синтезируется, они должны постоянно поступать с пищей. В коже при воздействии ультрафиолетовых лучей синтезируется лишь витамин D_3, а также микрофлорой кишечника – витамин K, витамин B_{12}, фолиевая кислота.

Витамины требуются организму человека в очень небольших количествах, которые зависят от возраста, условий жизни и питания, погодных особенностей местности, наличия заболеваний. Повышается потребность в витаминах во время беременности, при физической и умственной нагрузке, стрессовых ситуациях, при применении антибиотиков и в других случаях.

Иногда при полноценном питании организм может испытывать недостаток в витаминах из-за нарушения их усвоения. При недостатке в организме отдельных витаминов развиваются патологические процессы, называемые *гиповитаминами* или *авитаминозами*.

В медицинской практике витамины используются в основном как средства заместительной терапии при гипо- и авитаминозах, в дозах близких к суточной потребности, а также для их профилактики. Используется также неспецифическое действие витаминов, когда они устраняют не только витаминную недостаточность, но и сами оказывают влияние на физиологические и патологические процессы в организме. Тогда их вводят в организм в больших дозах.

Классифицируются витамины по физико-химическим свойствам на водорастворимые и жирорастворимые. Индивидуальные витамины и их ЛС имеют буквенное и биологическое название.

В медицинской практике используют в качестве ЛС химически чистые витамины, полученные синтетическим путем, экстракты из растений и животных тканей, содержащих витамины.

Жирорастворимые витамины

Витамин А (*ретинол, аксерофтол*) выполняет различные функции в организме:

- повышает сопротивляемость к инфекциям;
- регулирует рост у детей;
- входит в состав пигмента сетчатки глаза, благодаря чему мы видим при тусклом освещении;
- играет защитную роль в развитии новообразований, замедляя рост больных клеток.

Недостаток витамина А приводит к сухости кожи («гусиная кожа»), слизистых оболочек, конъюнктивы и роговицы глаза, нарушению зрения, особенно ночью (гемералопия), падает сопротивляемость к инфекциям, нарушается рост, функции ЖКТ и мочеполовой системы.

Витамин А организм человека получает из продуктов животного происхождения: желтков яиц, молока, сметаны, масла, печени, рыбьего жира и др. При этом усваивается он лишь в присутствии жиров. В продуктах растительного происхождения он находится в форме своего провитамина – каротина (оранжевый пигмент). Существуют α-, β- и γ-изомеры каротина. Наиболее активным является β-каротин. В организме он расщепляется с образованием двух молекул витамина А. Продукты, богатые каротином, – морковь, салат, шпинат, перец, помидоры, абрикосы, дыня, рябина и др.

Выпускается *ретинол ацетат* в виде масляных растворов, капсул.

Применяют ЛС при гемералопии, инфекционных и кожных заболеваниях, обморожениях, ожогах, ЯБЖ, бронхолегочных заболеваниях, патологии печени, почек, задержке развития зубов и др. Применяется через 10–15 мин после еды из расчета не более 50 000 МЕ/сут.

При передозировке могут быть рвота, потливость, повышение внутричерепного давления, повышение температуры тела.

Витамин D – кальциферол. Существует несколько разновидностей витамина *D* (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5). Практическое значение имеют *витамин* D_2 (*эргокальциферол*) и *витамин* D_3 (*холекальциферол*). *Витамин D* вырабатывается в коже человека под действием ультрафиолетовых лучей.

Витамин D регулирует обмен кальция и фосфора, стимулирует всасывание этих веществ из кишечника и задерживает выведение через почки, содействует отложению их в растущие

кости. Необходим для нормальной деятельности иммунной системы и синтеза факторов иммунитета. Дети, не получающие с пищей достаточного количества *витамина D*, заболевают рахитом (происходит деформация костей, нарушается структура зубов, возникает гипотония мышц, отстает общее развитие ребенка). У взрослых при гиповитаминозе *витамина D* может возникать остеомаляция и остеопороз.

Витамин D содержится в печени и жировой ткани рыб, икре, некоторых грибах, яичном желтке, сливочном масле.

В медицинской практике применяют ЛС и *витамина* D_3 для лечения и профилактики рахита, ускорения срастания переломов костей, при остеомаляции, остеопорозе, туберкулезе костей для укрепления иммунитета. Выпускают в виде растворов (*вигантол*, *аквадетрим*, в комбинации *с витамином A*), капсул. Входит в состав таблеток *«Кальций-*D_3*-Никомед»*, *«Кальцемин»*, *«Кальций-*D_3*-Мик»*.

Для профилактики рахита недоношенным детям и находящимся на искусственном вскармливании *эргокальциферол* назначают со 2-й недели жизни, а доношенным новорожденным, находящимся на грудном вскармливании, ЛС назначают через 2–3 месяца после рождения. Беременным женщинам *витамин D* рекомендуется принимать для предупреждения остеомаляции.

Девит 50 000 содержит 500 мг *витамина* D_3. Применяется при дефиците данного витамина у взрослых 1 раз в неделю во время приема пищи. Выпускаются капсулы D_3*-капс* в разных дозировках *витамина* D_3: 50 000 МЕ, 2000 МЕ, 5000 МЕ.

Витамин E – токоферол. Регулирует процессы размножения (способствует образованию гонадотропинов, регулирует сперматогенез и развитие оплодотворенного яйца), обмен белков, жиров, углеводов, улучшает усвоение *витамина A*, участвует в регуляции окислительных процессов. Является сильным естественным антиоксидантом, предохраняющим вещества клеточным мембран от окисления. Геронтологи утверждают, что *витамин E* является «эликсиром молодости».

Витамин E находится практически во всех пищевых продуктах. Особенно много его в растительных маслах (облепиховом, подсолнечном, кукурузном, хлопковом, соевом), листьях салата, зеленых бобах, зеленом горошке, овсе, шиповнике и др.

При гиповитаминозе E возникают дегенеративные изменения в различных органах и тканях (сердце, печени, половых же-

лезах, скелетных мышцах), нарушаются менструальный цикл, нормальное течение беременности; у эмбрионов возникают кровоизлияния, наступает их внутриутробная гибель; отмечаются гемолиз, тромбообразование, повышается проницаемость капилляров. Возможны изменения со стороны щитовидной железы, нервной системы.

В медицинской практике применяют α-*токоферола ацетат*, который получают из растительных масел и синтетическим путем. Назначают его недоношенным детям, при гипотрофии у детей, при самопроизвольных абортах, некоторых видах бесплодия, при мышечных дистрофиях, стенокардии, гемолитических анемиях, климаксе, лучевой болезни и др. Применяется до 3 раз в сутки.

Входит в состав антиоксидантных комплексов *«Антиоксикапс»*, *«Аевит»*, *«Триовит»*, *«АОК»* и др.

Витамин К (*филлохинон* – K_1 и *менахинон* – K_2) регулирует свертываемость крови, участвует в образовании протромбина в печени, повышает прочность стенок капилляров, влияет на обмен веществ, синтез ряда ферментов. *Витамин К* широко распространен в природе. Содержится в овощах, шпинате, хвое, капусте, облепихе, листьях крапивы, кукурузных рыльцах, бобовых и других растениях. Из продуктов животного происхождения в качестве источника *витамина К* служит печень. *Витамин К* синтезируется также микроорганизмами толстого кишечника.

Фитоменадион (*конакион*) – препарат *витамина* K_1. Выпускается в виде раствора для приема внутрь или инъекций. Применяется при геморрагических заболеваниях новорожденных.

Всасывание *витамина К* нарушается при резком уменьшении поступления в кишечник желчи, что наблюдается при желчекаменной болезни, гепатите и других болезнях печени.

При дефиците *витамина К* в организме понижается свертываемость крови, обнаруживается склонность к кровотечениям, развивается геморрагический диатез.

С лечебной целью применяется синтетический аналог *витамина* K_3 – *викасол* (*менадион*).

Вводят их при кровоточивости и геморрагических диатезах, связанных с гипопротромбинемией, при передозировке антикоагулянтов непрямого действия (*неодикумарин*), при различных кровотечениях, гепатитах, циррозе печени, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, для лечения обморожений, ожогов, пролежней.

Водорастворимые витамины

Витамин B_1 (*тиамин*) нормализует усвоение углеводов, белковый, жировой, минеральный обмены, функции нервной системы, перистальтику желудка и секрецию желудочного сока, кровообращение, улучшает защитные функции организма, способствует его росту.

Витамин B_1 содержат продукты животного и растительного происхождения: зерна злаков, хлеб грубого помола, отруби, шелуха риса, арахис, картофель, томаты, капуста, морковь, нежирное свиное мясо, почки, печень, желтки яиц. В организме *тиамин* превращается в тиамин-дифосфат (кокарбоксилазу), который является кофактором ферментов, регулирующих углеводный обмен.

При гиповитаминозе *тиамина* наиболее выраженно страдает нервная система: развиваются полиневриты, появляются раздражительность, бессонница, быстрая утомляемость, нарушается чувствительность кожи на нижних и верхних конечностях. При отсутствии *витамина* B_1 в пище развивается тяжелое заболевание *бери-бери*: усиливаются колющие боли в области сердца, появляются прогрессирующие боли и слабость в мышцах ног, затем рук, изменяется походка, становится сначала шаткой, затем атрофируются мышцы и наступает паралич ног и рук. Нарушаются также функции сердечно-сосудистой системы, наблюдаются диспептические явления.

Для медицинских целей применяют *тиамина хлорид*. Его назначают при заболеваниях нервной системы, полиневритах, болезнях сердца, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, пневмонии, поражениях кожи нервного происхождения, переутомлении, нервном истощении. Применяется внутримышечно. Выпускаются комбинированные ЛС, содержащие *витамины* B_1, B_6, B_{12} – *«Нейрорубин»*, *«Мильгамма»*, *«Неуробекс»*, *«Боривит»*, *«Нейровит»*, *«Нейромультивит»*, *«Нейромед форте»*. Они используются в терапии неврологических заболеваний.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из тиамина. Обладает регулирующим действием на обменные процессы, особенно углеводный. Улучшает трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы. Применяется при недостаточности кровообращения, ИБС, периферических невритах и др. Возможны аллергические реакции.

Витамин B_2 (*рибофлавин*) входит в состав флавиновых ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обменные процессы углеводного ряда, нормализует зрение, процессы роста, синтез гемоглобина.

Содержится *витамин B_2* в дрожжах, семенах пшеницы, кукурузы, фасоли, зеленом горошке, лесных и грецких орехах, яичном белке, мясе, рыбе, печени, яйцах и др.

При пониженном содержании или отсутствии в пище *витамина B_2* угнетается тканевое дыхание, появляются общая слабость, головные боли, ухудшается аппетит, понижается работоспособность, нарушаются функции ЦНС, появляются судороги. Слизистая полости рта и губ воспаляется, в углах рта образуются мокнущие болезненные трещины («заеды»).

Наблюдается покраснение, жжение слизистой глаз, слезотечение, нарушение сумеречного зрения, появляются светобоязнь, конъюнктивит, блефарит.

Рибофлавин применяют при гемералопии, конъюнктивитах, катаракте и других заболеваниях глаз в виде глазных капель, для лечения заболеваний сердца, органов пищеварения, инфекционных заболеваний, анемиях, в акушерской практике и др.

Рибофлавин выделяется из организма почками и окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

Витамин B_3 (*витамин PP, никотиновая кислота*) входит в состав ферментов, участвующих в клеточном дыхании, обмене белков, окислительно-восстановительных реакциях, улучшает углеводный, липидный обмены, снижает уровень холестерина в крови; нормализует функции печени, сердца, ЖКТ (усиливает секрецию желудка, перистальтику кишечника); регулирует высшую нервную деятельность человека.

Витамин PP содержится в муке, картофеле, дрожжах, рыбе, моркови, смородине и др. Активность его проявляется в сочетании с *витаминами C*, *B_1*, и *B_2*.

Недостаточность *витамина B_3* у человека приводит к развитию *пеллагры*, характерными признаками которой являются три «Д»: диарея, деменция (нарушение психики и памяти) и дерматит (развиваются воспалительные процессы кожи, ротовой полости).

Применяют *никотиновую кислоту* и *никотинамид* как специфическое средство для профилактики и лечения пеллагры. Кроме того, назначают при желудочно-кишечных заболеваниях (гастриты, колиты), заболеваниях печени (гепатит,

цирроз), вяло заживающих ранах, язвах, атеросклерозе 2–3 раза в сутки. *Никотиновая кислота*, а также *ксантинола никотинат* используется при спазмах сосудов конечностей, почек, головного мозга.

Никотиновая кислота в сочетании с ЛС календулы лекарственной может использоваться для лечения злокачественных образований в пищеварительном тракте.

После приема *никотиновой кислоты* возможно головокружение, расширение поверхностных сосудов, особенно лица и верхней половины туловища, чувство прилива крови к голове, сыпь, падение АД при быстром введении в вену. Длительное применение *витамина PP* приводит к нарушению жирового обмена и ожирению печени.

Витамин B_5 (*пантотеновая кислота*) входит в состав ферментов, участвующих в углеводном и липидном обменах, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов.

Пантотеновая кислота широко распространена в природе. Наиболее богатыми пищевыми источниками являются печень, почки, яичный желток, икра рыб, горох, дрожжи. В организме человека *витамин* B_5 вырабатывается в значительных количествах кишечной палочкой, поэтому авитаминоза *пантотеновой кислоты* у человека не наблюдается.

В медицинской практике применяют *кальция пантотенат* (внутрь, местно и парентерально), получаемый синтетическим путем. ЛС назначают при полиневритах, невралгиях, аллергических реакциях, ожогах, токсикозах беременности, заболеваниях органов дыхания, недостаточности кровообращения и др. Токсичность ЛС низкая, иногда могут наблюдаться диспептические явления.

Пантенол в виде аэрозолей, мазей, гелей применяют местно для ускорения заживления ран, при ожогах, трещинах, трофических язвах, ранах, дерматитах и других кожных поражениях. *Декспантенол* входит в состав мазей *«Бепантен»*, *«Декспантенол Е»*, *«Пантесол»* для лечения ран, ожогов, а также в состав капсул для стимуляции роста волос *«Пантовигар»*.

Пантенол в виде аэрозолей, мазей, гелей применяют местно для ускорения заживления ран, при ожогах, трещинах, трофических язвах, ранах, дерматитах и других кожных поражениях. *Декспантенол* входит в состав мазей «*Бепантен*», «*Декспантенол Е*», «*Пантесол*», «*Декспантен*» и других для лечения ран, ожогов, а также в состав глазного геля *Корнерегель*, применяемого при повреждениях глаз, в состав капсул и шампуней

для стимуляции роста волос «*Пантовигар*», в состав назальных спреев «*Ксилодекс*», «*Галазолин комби*», «*Септаназал*», вагинальных суппозиториев «*Депантол*», «*Пантесепт*».

Содержится *витамин* B_6 в пивных дрожжах, неочищенных зернах злаковых культур, мясе, печени, рыбе, фруктах, овощах, гречневой крупе и др. Частично синтезируется микрофлорой кишечника.

У людей недостаточность *витамина* B_6 наблюдается редко. Она может возникнуть у детей при длительном приеме антибиотиков, сульфаниламидных ЛС, противотуберкулезных ЛС из группы гидразида *изоникотиновой кислоты* (*изониазид* и др.), которые угнетают синтез пиридоксальфосфата. При недостатке *витамина* B_6 повышается сонливость, раздражительность, отмечается общая слабость, воспаляются кожа лица вокруг глаз, слизистая языка, губ, возможны судороги (особенно у детей).

Для медицинского применения выпускают *пиридоксина гидрохлорид*. Его назначают при недостатке *витамина* B_6 на фоне приема ЛС *изониазида*, антибиотиков, при токсикозах беременных, анемиях, нервных расстройствах, атеросклерозе, для лечения паркинсонизма, радикулита, гепатита, ряда кожных заболеваний и других патологиях. Его часто сочетают с магнием: *«Магне* B_6*»*, *«Магнефар* B_6*»*, *«Магневит* B_6*»*, *«Магвит»*, *«Магнелек»*, *«Магнелэнд»*, применяемых для лечения заболеваний сердца и ЦНС.

Лекарственные средства обычно хорошо переносятся, в отдельных случаях возможны аллергические реакции (сыпь и др.).

Витамин B_{12} (*цианокобаламин*) участвует в жировом и белковом обменах, препятствует жировому перерождению печени, улучшает кроветворение, усвоение тканями кислорода, функции ЦНС. Синтез *витамина* B_{12} в природе осуществляется микроорганизмами. В организме человека и животных синтезируется микрофлорой кишечника, откуда поступает в органы, накапливаясь больше всего в печени и почках.

Содержится *витамин* B_{12} в основном в продуктах животного происхождения: мясе, печени, почках, яичном желтке, молочных продуктах.

При недостатке в организме *витамина* B_{12} (при патологиях ЖКТ и нарушении всасывания *витамина* B_{12}) развивается гиперхромная (мегалобластная) анемия. При этом страдают также пищеварительный тракт (ахилия, атрофия слизистой оболочки) и нервная система (парестезии, депрессии).

Цианокобаламин применяют парентерально при злокачественных и других видах анемии, нарушениях функции нервной системы, гепатитах и циррозах печени, лучевой болезни, дистрофиях у детей, болезни Дауна, ДЦП и других заболеваниях. Обычно хорошо переносится. При повышенной чувствительности к нему могут отмечаться аллергические реакции, нервное возбуждение, тахикардия. Выпускаются таблетки витамина B_{12} – *B_{12}-Анкерманн*.

Витамин B_c (*кислота фолиевая, лефол*) является составной частью комплекса витаминов группы B. В организме образуется микрофлорой кишечника. Вместе с *витамином B_{12}* стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов.

Содержится в зеленых листьях растений, таких как салат, шпинат, лук, свекла, петрушка, бобовых, злаковых растениях, дрожжах, говядине, рыбе, печени.

Применяют *фолиевую кислоту* внутрь, чаще с *витамином B_{12}*, при различных видах анемий, заболеваниях кишечника, ЦНС 1 раз в сутки. Для профилактики заболеваний ЦНС новорожденных назначают беременным. Входит в состав комбинированных ЛС *«Феррофол»*, *«Ферретаб»* и других противоанемических ЛС.

Витамин B_{13} (*оротовая кислота*) – витаминоподобное вещество. Вырабатывается в молоке кормящих матерей и синтезируется в кишечнике. *Витамин B_{13}* обладает следующими свойствами:

- необходим при беременности для хорошего развития плода;
- стимулирует синтез белка, нуклеиновых кислот и метионина;
- участвует в синтезе *фолиевой кислоты*, *витамина B_{12}*, регулирует эритропоэз, снижает риск анемии;
- регенерирует гепатоциты;
- снижает риск преждевременного старения.

Оротовая кислота накапливается в печени травоядных животных, пивных и хлебопекарских дрожжах, молоке и кисломолочных продуктах.

Выпускается в виде *калия оротата*, *магния оротата* (*магнерот*).

Липоевая (*тиоктовая*) *кислота* – витаминоподобное соединение. Она является синтетическим аналогом вещества, которое в норме вырабатывается в печени. *Альфа-липоевая кислота* оказывает антиоксидантное, гиполипидемическое, гипогликемическое действия, улучшает функции печени, снижает

влияние на нее различных токсинов, активирует обменные процессы, способствует выработке энергии.

Применяется для профилактики и лечения атеросклероза, заболеваний печени, интоксикации, ожирении, СД. Выпускаются *тиокта*, *тиоктацид*, *альфалипон*, *тиогамма*.

Витамин С (*аскорбиновая кислота*) участвует в окислительно-восстановительных процессах, дыхании тканей. *Витамин С* является переносчиком водородов и активизирует деятельность многих ферментов. *Витамин С* участвует в образовании веществ соединительной ткани и нормализует проницаемость стенок капилляров кровеносных сосудов; стимулирует свертываемость крови, улучшает всасываемость железа; способствует синтезу антител, интерферона; повышает сопротивляемость к инфекциям; стимулирует синтез стероидных гормонов. *Аскорбиновая кислота* в организме не образуется, расходуется непрерывно, поэтому ее необходимо употреблять с пищей ежедневно.

Содержится *витамин С* в основном в растениях: овощах, фруктах, ягодах. Много его в зеленом луке, черной смородине, томатах, хрене, чесноке, капусте, апельсинах, плодах шиповника, лимонах, хвое и других растениях. *Витамин С* легко разрушается под воздействием света, солнечных лучей, высокой температуры.

При недостатке *витамина С* наблюдаются общая слабость, головные боли, быстрая утомляемость, синюшность губ, понижается трудоспособность, сопротивляемость к инфекциям, возникает гипохромная анемия, кожа становится сухой, появляются кровоточивость десен, боли в икроножных мышцах, мелкие кровоизлияния, апатия, сердцебиение, раздражительность, в тяжелых случаях – авитаминоз (*цинга*).

Применяют *аскорбиновую кислоту* для профилактики и лечения гипо- и авитаминозов, при кровотечениях, инфекционных и аллергических заболеваниях, интоксикациях химическими веществами, атеросклерозе, анемиях, повышенных нагрузках и других состояниях 3–4 раза в сутки. Вводят ЛС внутрь и парентерально. В детской практике используют препарат *цевикап* в каплях. В терапевтических дозах *аскорбиновая кислота* переносится хорошо. При введении больших доз угнетается выработка инсулина поджелудочной железой, повышается АД.

Выпускаются вагинальные таблетки *вагинорм-С*, содержащие *аскорбиновую кислоту*, для лечения бактериального вагиноза. Ингибируя рост бактерий, *аскорбиновая кислота* нормализует флору влагалища.

Витамин P – группа флавоноидов (биофлавоноидов), влияющих на проницаемость стенок капилляров, обладающих антиоксидантными свойствами. Флавоноиды с Р-витаминной активностью (рутин, кверцетин и др.) содержатся во многих растениях, особенно в плодах шиповника, в зеленой массе гречихи, чае, лимонах и других цитрусовых, софоре, грецких орехах.

Применяют ЛС *витамина P* (*рутин*, *«Аскорутин»*, *«Рутаскорбин»*) при повышенной ломкости капилляров, геморрагических диатезах, лучевой болезни, аллергических реакциях, при передозировке антикоагулянтов, салицилатов, инфекционных заболеваниях. Назначают внутрь.

В табл. 31 приведены формы выпуска и способы применения ЛС витаминов.

Таблица 31. **Формы выпуска и способы применения ЛС витаминов**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Ретинола ацетат (*Retinoli acetas*) (*Vit. A*)	Драже (капсулы) 3300, таблетки (капсулы) 33 000 МЕ Флаконы 3,44%; 6,88%; 8,6% масляный раствор – 10 мл	По 1 драже (капсуле) 1–3 раза в сутки По 2–3 капли 3–4 раза в день
Холекальциферол (*Cholecalciferolum*) (*Vit.* D_3)	Флаконы 0,05% масляный раствор – 10 мл	Внутрь в каплях
Альфа-токоферола ацетат (α-*Tocopheroli acetas*) (*Vit. E*)	Драже (капсулы) 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,4 Флаконы 5%; 10%; 30% масляный раствор – 10 мл; 25 мл; 50 мл	По 1 драже (капсуле) 1–2 раза в сутки По 5–15 капель внутрь 1–2 раза в сутки
Тиамина хлорид (*Thiamini chloridum*) (*Vit.* B_1)	Ампулы 2,5%; 5% раствор – 1 мл	В мышцу по 1 мл
Кокарбоксилаза Cocarboxylasa	Ампулы 0,05 сухого вещества	Растворить содержимое в 2 мл растворителя, вводить в мышцу (под кожу, в вену) по 2–4 мл
Рибофлавин (*Riboflavinum* (*Vit.* B_2)	Таблетки 0,002; 0,005 Глазные капли 0,01% раствор – 10 мл	По 1/2–1 таблетке 1–3 раза в сутки По 1–2 капли в каждый глаз 2 раза в день

Окончание табл. 31

1	2	3
Кислота никотиновая (*Acidum nicotinicum*) (*Vit.* B_3, *Vit. PP*)	Таблетки 0,05; 0,5 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки В вену, в мышцу по 1 мл
Пиридоксин (*Piridoxinum*) (*Vit.* B_6)	Ампулы 1%; 5% раствор – 1 мл	По 2 мл в мышцу (под кожу)
Аскорбиновая кислота (*Acidum ascorbinicum*) (*Vit. C*)	Драже (таблетки, капсулы) 0,025; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5	По 1–2 драже (таблетке, капсуле) 1–2 раза в сутки после еды
«Аскорутин» (*«Ascorutinum»*)	Официнальные таблетки	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию витаминов. Что такое гиповитаминоз?
2. Каково влияние *ретинола* на кожу, слизистые оболочки, зрение? Перечислите показания к его применению.
3. В чем заключается биологическая роль *эргокальциферола* для организма человека?
4. Какое действие на организм оказывает *токоферола ацетат*? Как его применяют?
5. Какова роль филлохинона в процессе свертывания крови?
6. Опишите действие *тиамина* на нервную, сердечно-сосудистую систему, перечислите показания к его применению.
7. В чем заключается роль *рибофлавина* для слизистых оболочек и процессов тканевого дыхания?
8. Каково влияние *никотиновой кислоты* на сосуды, слизистые оболочки, кожные покровы и нервную систему? Перечислите показания к его применению.
9. По каким показаниям назначают *пиридоксина гидрохлорид*?
10. В чем заключается роль *цианокобаламина* и *фолиевой кислоты* в фармакотерапии анемий?
11. Опишите фармакодинамику *аскорбиновой кислоты*. В чем заключается ее влияние на проницаемость и эластичность сосудов, иммунную систему, кроветворение? Перечислите показания к применению.
12. В каких случаях применяют *рутин*?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. К жирорастворимым витаминам относятся:

а) *ретинол*;
б) *тиамин*;
в) *токоферол*;
г) *филлохинон*;
д) *рибофлавин*;
е) *аскорбиновая кислота*.

2. *Ретинол* (*витамин А*):

а) является водорастворимым витамином;
б) применяется при гемералопии;
в) образуется в кишечнике из каротина;
г) применяется при рахите.

3. *Эргокальциферол* (*витамин D*):

а) имеет стероидное строение;
б) образуется в кишечнике;
в) применяется для лечения и профилактики рахита;
г) является антиоксидантом;
д) разрушается под воздействием ультрафиолетовых лучей.

4. Укажите виды действия, свойственные тиамину.

а) кардиотоническое;
б) нейротропное;
в) иммунодепрессивное;
г) антиоксидантное.

5. При пеллагре целесообразно назначать:

а) *токоферол*;
б) *ретинол*;
в) *тиамин*;
г) *никотиновую кислоту*;
д) *никотинамид*.

6. *Аскорбиновая кислота*:

а) активирует синтез глюкокортикоидов;
б) способствует повышению проницаемости капилляров;
в) увеличивает адаптационные возможности организма;
г) ингибирует окислительно-восстановительные реакции.

7. Витамины, синтезируемые в организме:

а) *холекальциферол*;
б) *токоферол*;
в) *филлохинон*;
г) *рибофлавин*;
д) *витамин С*.

8. При невритах и парезах рекомендуется назначение следующих витаминов:

а) *аскорбиновая кислота*;
б) *рибофлавин*;
в) *тиамин*;
г) *ретинола ацетат*;
д) *пиридоксин*.

9. Какие витаминные средства применяются при кератите и гемералопии?

а) *рибофлавин*;
б) *ретинол*;
в) *рутин*;
г) *никотиновая кислота*.

10. Укажите показания к применению токоферола.

а) нарушения функции репродуктивной системы у женщин и мужчин;
б) дистрофия скелетных мышц;
в) миокардиодистрофия;
г) атеросклероз сосудов;
д) остеопороз.

Средства неспецифической стимулирующей терапии. Биогенные стимуляторы

Биогенные стимуляторы – это группы веществ, образующиеся в живых изолированных тканях, помещенных в неблагоприятные условия (темнота, холод и др.). В результате адаптации тканей в них вырабатываются БАВ, которые при введении в организм оказывают стимулирующее влияние, ускоряют процессы регенерации, активизируют эндокринную систему. ЛС биогенных стимуляторов широко применяют в офтальмологии, стоматологии, хирургии, терапии, дерматологии и др.

Лекарственные средства растительного происхождения. *Экстракт алоэ жидкий для инъекций* – водный экстракт из стимулированных листьев алоэ древовидного. Применяют при ряде глазных заболеваний (прогрессирующая близорукость, блефарит, конъюнктивит, кератит и др.), ЯБЖ, воспалительных гинекологических заболеваниях, бронхиальной астме и др. Противопоказан при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии, острых желудочно-кишечных расстройствах, беременности.

Из растительных применяется также *сок каланхоэ*, обладающий противовоспалительным, антисептическим действием, а также экстракт березового гриба (чаги) – *Бефунгин,* оказывающий общетонизирующее, регенерирующее, болеутоляющее действие. Экстракт лука входит в состав комбинированного геля «*Контрактубекс*» для рассасывания рубцов.

Лекарственные средства животного происхождения. *Стекловидное тело* получают из стекловидного тела глаз скота. Применяют для рассасывания и размягчения рубцов, воспалений суставов, при невралгиях, радикулите, язвах и ожогах ротовой оболочки.

Плазмол получают из крови человека. Применяют в качестве обезболивающего средства при невралгиях, радикулитах, артритах, а также при ЯБЖ, бронхиальной астме.

Солкосерил – экстракт крови телят. Применяют для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей при трофических язвах, пролежнях, ожогах, гастрите, пересадке кожи, заболеваниях сосудов, травмах, ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, воспалительных заболеваниях слизистой полости рта. Применяют парентерально, внутрь, местно. Возможны аллергические реакции.

Апилак – сухое вещество пчелиного маточного молочка. Назначают детям при гипотрофии и анорексии, взрослым – при гипотонии, нарушении питания, неврозах, нарушении лактации, себорее кожи лица. Применяют сублингвально и местно.

Лидаза – ЛС, полученное из семенников крупного рогатого скота, содержащее фермент гиалуронидазу, которая вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. Применяют для рассасывания рубцов после ожогов и операций, как вспомогательное средство для увеличения всасывания и распределения других ЛС при инъекционном пути введения (за исключением внутривенного введения).

Ретиналамин – комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки глаза скота. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения. Нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки. Применяется при ретинопатии, дистрофии сетчатки.

Диавитол – гель, содержащий диализат из крови эмбрионов коров или телят. Содержит пептиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты и другие БАВ, которые способствуют регенерации тканей, ускоряют заживление ран.

Диасплен получают из селезенки крупного рогатого скота. Применяется для заживления ран, а также при токсикозах беременных. Выпускается также в капсулах.

Хондроитина сульфат (*хондроитинсерная кислота*) является высокомолекулярным мукополисахаридом, являющимся наряду с *гиалуроновой кислотой* составной частью хрящевой ткани. *Хондроитина сульфат* стимулирует процессы регенерации и замедляет дегенерацию хрящевой ткани, нормализует продукцию суставной жидкости. *Структум*, *румалон*, *хондроксид*, *хондрофлекс*, *терафлекс*, *мукосат*, *хондрозамин*, *хондрогель* получают из хрящей крупного рогатого скота. Их применяют при воспалительных заболеваниях суставов (артроз, артрит и др.), дегенеративных заболеваниях позвоночника (остеоартроз, остеохондроз).

Глюкозамин – это структурный элемент ткани хряща. Под его влиянием активно продуцируется хрящевой матрикс. Хондроитин – мукополисахарид, который содержится в хрящах, а также в костной и соединительной ткани организма. Под влиянием этого вещества активизируется восстановление тканей костей и хрящей, также увеличивает подвижность суставов при остеоартрозе.

Лекаственные средства, содержащие хондроитин: *структум*, *мукосат*, *хондроитина сульфат*, *хондромед*.

Лекаственные средства, содержащие глюкозамин: *дона*, *доника*, *стопартроз*.

Лекаственные средства, содержащие хондроитин и глюкозамин: *артра*, *хондрозамин*, *терафлекс*, *хондромед плюс*.

При применении этих ЛС возможны нежелательные реакции: нарушение стула, головокружение, метеоризм, отеки.

Для укрепления костной ткани и лечения остеопороза используются бисфосфонаты: *ибандроновая кислота* (*бонвива*), *алендроновая кислота* (*осталон*, *остемакс*), *золедроновая кислота* (*золодар*). Эти ЛС участвуют в процессе синтеза белка, замедляя процессы распада костных тканей. В результате кости сохраняют прочность, а вероятность переломов снижается. Применяются в составе комплексного лечения и профилактики развития остеопороза. Накапливаясь в костной ткани, они оказывают отсроченное влияние с сохранением эффекта в течение месяцев после отмены лечения.

Нежелательные явления: при применении бисфосфонатов внутрь возможны неблагоприятные реакции со стороны ЖКТ – трудности при глотании, эзофагит и гастрит.

Деносумаб (*пролиа*) ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов. Препарат не накапливается в

костной ткани, его действие прекращается после лечения. *Деносумаб* значительно снижает частоту переломов. Выпускается в виде шприц-ручки, вводится подкожно 1 раз в шесть месяцев.

Все препараты, направленные на борьбу с остеопорозом, необходимо принимать в сочетании с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–1000 МЕ/сут).

Гиалуроновая кислота – основной компонент синовиальной жидкости. Она отвечает за вязкость. Болезни суставов чаще всего связаны с недостатком синовиальной жидкости. Восполнить ее недостаток помогают ЛС *натрия гиалуроната* (*гиал-син*, *гиларт* и др.). Их вводят непосредственно в сустав. После инъекции уровень *гиалуроновой кислоты* приходит в норму, и хрящ получает нужное количество питательных элементов для нормальной работы.

Синтетические ЛС. *Карнитина хлорид* (*левокарнитин*, *карнитон*) обладает антигипоксическим, анаболическим действием, стимулирует регенерацию тканей, накопление энергии в тканях. Применятся при стенокардии, инфаркте миокарда, детям при анорексии, гипотрофии, задержке роста, при повышенных эмоциональных, умственных и физических нагрузках.

Мельдоний (*милдронат*, *милдрокард*, *мельдоний-МИК*) имеет структурное сходство с *карнитином*. Оказывает кардиопротекторное, антигипоксическое, антиангинальное действие, стимулирует физическую работоспособность, активирует иммунитет. Применяется при сердечно-сосудистых заболеваниях: стенокардии, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности.

Лекарственные средства другого происхождения. *Вулнузан* – препарат природного происхождения для наружного применения, полученный посредством обработки маточного щелока Поморийского озера. Содержит макро- и микроэлементы, коллоиды и другие органические вещества. Оказывает противовоспалительное, противомикробное, ранозаживляющее действие. Применяется при гнойных ранах различного происхождения (табл. 32).

Таблица 32. **Формы выпуска и способы применения ЛС биогенных стимуляторов**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Экстракт алоэ жидкий для инъекций (*Extractum Aloes fluidum pro injectionibus*)	Ампулы 1 мл	Под кожу по 1 мл
Плазмол (*Plasmolum*)	Ампулы 1 мл	Под кожу по 1 мл

Окончание табл. 32

1	2	3
Стекловидное тело (*Corpus vitreum*)	Ампулы 2 мл	Под кожу по 2 мл
Солкосерил (*Solcoserylum*)	Драже (таблетки) 0,04; 0,1; 0,2 Ампулы 2 мл; 5 мл; 10 мл Мазь, крем, гель 5,0; 20,0; 30,0	По 1 драже (таблетке) 2–3 раза в сутки В вену по 10 мл, в мышцу по 5 мл На пораженную поверхность 1–3 раза в сутки
Апилак (*Apilacum*)	Таблетки 0,01	По 1 таблетке под язык 3 раза в сутки
Лидаза (*Lidazum*)	Флаконы 0,1 сухого вещества (64 у.е.)	Под кожу в ткань (с 1 мл *0,5% раствора новокаина*), ингаляционно
Мельдоний (*Meldonium*)	Капсулы 0,25 Ампулы 10% раствор – 5 мл	По 1 капсуле 2–4 раза в сутки В вену по 5 мл
Структум (*Structum*)	Капсулы 0,25	По 3 капсулы 2 раза в день
Вулнузан (*Vulnusanum*)	Мазь 45,0	На пораженную поверхность кожи
Диасплен (*Diasplenum*)	Ампулы 5 мл	По 5 мл в мышцу, в вену

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое биогенные стимуляторы?
2. Дайте классификацию ЛС биогенных стимуляторов по источникам получения.
3. Перечислите ЛС растительного и животного происхождения.
4. Назовите показания к применению ЛС неспецифической стимулирующей терапии.
5. Что такое хондропротекторы? Когда их применяют?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Лекарственные средства биогенных стимуляторов применяют при всех перечисленных заболеваниях, кроме:

а) артрит;
б) конъюнктивит;
в) гастрит;
г) колит;
д) АГ.

2. Укажите средства животного происхождения:

а) *апилак*;
б) *диасплен*;
в) *бефунгин*;
г) *вулнузан*.

3. Лидаза:

а) средство растительного происхождения;
б) средство животного происхождения;
в) ферментное ЛС;
г) применяется при гипотрофии.

4. К хондропротекторам относятся:

а) *плазмол*;
б) *структум*;
в) *дона*;
г) *диавитол*.

Глава 8. **Противовоспалительные средства**

Воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных повреждающих факторов: физических, химических, бактериальных, вирусных и др. При этом возникает очаг поражения, в котором образуются медиаторы воспаления: простагландины, гистамин, серотонин, лейкотриены и другие биологически активные вещества, стимулирующие дальнейшее развитие воспалительного процесса. Это сопровождается отеком органа, повышением температуры, изменениями кровеносных сосудов, болевым синдромом.

Противовоспалительные средства классифицируют:

- на стероидные;
- нестероидные;
- базисные противоревматические средства.

Противовоспалительные средства влияют на образование БАВ из фосфолипидов клеточных мембран, принимающих участие в воспалительном процессе. Основная направленность действия таких веществ сводится к следующему:

- ингибирование фосфолипазы A_2, контролирующей образование простагландинов и лейкотриенов (стероидные противовоспалительные средства (СПВС) – глюкокортикоиды));
- ингибирование циклооксигеназы, регулирующей биосинтез простагландинов, тромбоксана, простациклина (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) (рис. 49).

Противовоспалительные средства (ПВС) оказывают действие на синтез и выделение медиаторов воспаления, устра-

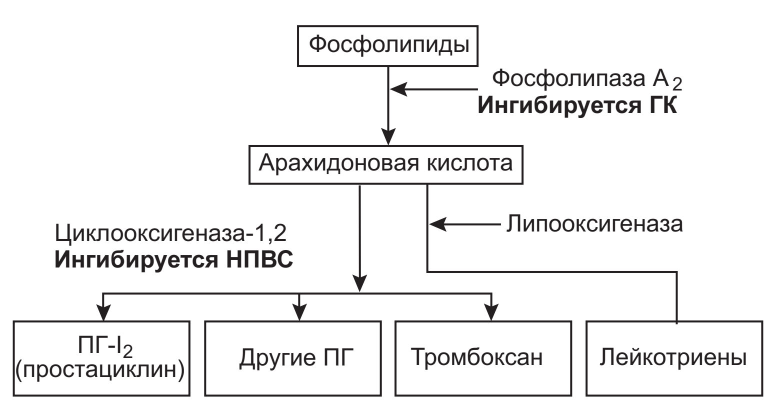


Рис. 49. «Каскад арахидоновой кислоты» и механизм действия ПВС

няют воспалительный процесс, не влияя на причину воспалительной реакции.

К ***стероидным ПВС*** относятся глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением синтеза простагландинов через блокаду активности фермента *фосфолипазы* A_2, необходимой для синтеза арахидоновой кислоты. Они стабилизируют мембрану клеток, угнетают образование простагландинов и лейкотриенов, снижают проницаемость стенок сосудов и обладают наиболее выраженным противовоспалительным действием.

Эти ЛС назначают при неэффективности НПВС при ревматоидном артрите, миозитах, коллагенозах и др. (см.: «Гормональные ЛС коры надпочечников»).

Механизм противовоспалительного действия ***нестероидных ПВС*** заключается в ингибировании синтеза простагландинов путем угнетения активности фермента ЦОГ. НПВС – ЛС, проявляющие противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее действие. К ним относятся ненаркотические (неопиоидные) анальгетики. Их применяют при ревматических заболеваниях, травмах, ушибах, почечной и печеночной колике, радикулитах, лихорадке, болевом синдроме различной этиологии.

Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики

К **ненаркотическим анальгетикам** относятся ЛС различного химического строения, которые в отличие от опиоидных не вызывают эйфории, привыкания и лекарственной зависимости.

Они оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Эти ЛС эффективны главным образом при болях воспалительного характера: головной, зубной, суставной, мышечной, невралгической, ревматической, но неэффективны при травматических и других сильных болях.

Основные эффекты неопиоидных анальгетиков связаны с их способностью тормозить синтез простагландинов – веществ, обладающих высокой биологической активностью. Простагландины (ПГ) образуются из арахидоновой кислоты под влиянием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) (рис. 50). Известны два типа этого фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 обеспечивает синтез простагландинов, которые выполняют регуляторную функцию во многих тканях организма (участвуют в регуляции кровообращения, функций ЖКТ, почек, матки и других органов). Под влиянием ЦОГ-2 при повреждении и воспалении образуются простагландины, которые стимулируют воспалительный процесс, повышают проницаемость сосудов, усиливают чувствительность болевых рецепторов (рис. 51).

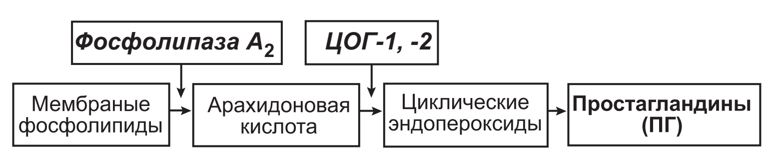


Рис. 50. Схема образования простагландинов

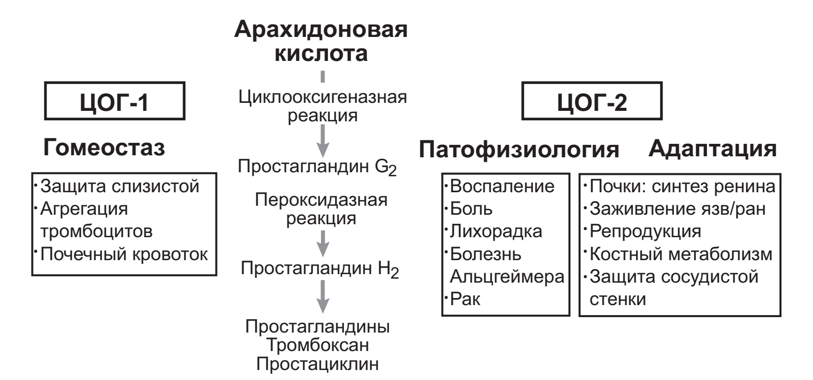


Рис. 51. Деление циклооксигеназы на подтипы

Неопиоидные анальгетики, как правило, неизбирательно ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты этих ЛС связаны с угнетением ЦОГ-2, тогда как многочисленные нежелательные реакции проявляются в связи с ингибированием ЦОГ-1 (гастротоксичность и др.).

Неопиоидные анальгетики в основном подавляют слабую и умеренную боль, в происхождении которой главную роль играют ПГ. ЛС, угнетающие синтез ПГ, ослабляют воспалительную реакцию, следствием этого является их обезболивающее действие. Кроме того, они устраняют повышенную чувствительность болевых рецепторов, а в ЦНС тормозят влияние ПГ на проведение болевых импульсов (рис. 52).

Жаропонижающий эффект неопиоидных анальгетиков проявляется в снижении повышенной температуры тела за счет усиления теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). При лихорадке повышается уровень ПГ в головном мозге, которые влияют на центр терморегуляции. Неопиоидные анальгетики подавляют синтез и снижают уровень ПГ в ЦНС. Они эффективны только при повышенной температуре (свыше 38,5 °С) и не влияют на нормальную температуру тела.

Производные салициловой кислоты. *Ацетилсалициловая кислота* (*аспирин*, *фапирин*) – синтетическое ЛС, оказывающее

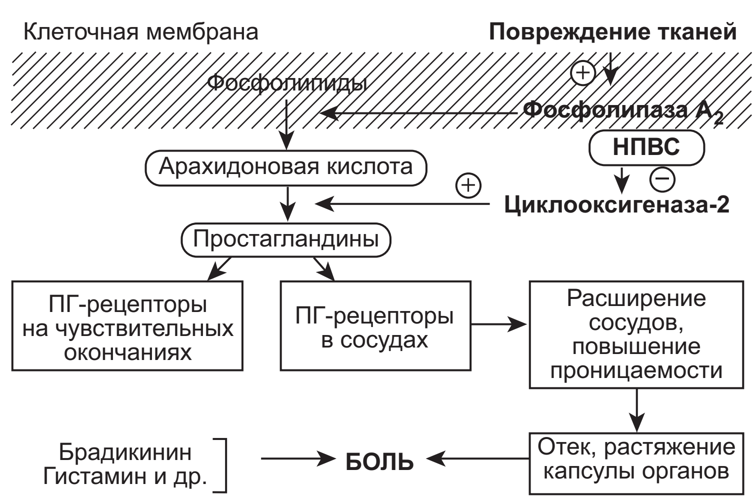


Рис. 52. Механизм болеутоляющего действия неопиоидных анальгетиков

болеутоляющее, противовоспалительное, жаропонижающее действия, а в малых дозах (75—325 мг/сут) — тормозящее агрегацию тромбоцитов и применяемое для профилактики тромбообразований при сердечно-сосудистых заболеваниях. Сильнее ингибирует ЦОГ-1. *Аспирин* хорошо всасывается при приеме внутрь. Назначается самостоятельно или в сочетании с другими ЛС в виде комбинированных ЛС: *«Цитрамон П»*, *«Цитрамон В»*, *«Аскофен П»*, *«Аскофен Л»* при головной боли, а также в виде растворимых таблеток, содержащих аскорбиновую кислоту, — *«Аспирин УПСА»*, *«Аспирин-С»*, *«Алка-зельцер»* — для устранения симптомов простуды и гриппа.

Холина салицилат выпускается в виде ушных капель *«Отинум»* для лечения отитов, входит в состав стоматологического геля *«Холисал»* для лечения стоматита, пародонтоза.

Ацетил пролин (*гроцепрол*) обладает анальгезирующим и противовоспалительным действием. Не обладает жаропонижающей активностью и не поражает слизистую оболочку желудка. Применяется при умеренном и слабом болевом синдроме, артритах.

Нежелательные реакции проявляются шумом в ушах, ослаблением слуха, аллергическими реакциями, кровотечениями, бронхоспазмом («аспириновая» астма), диспептическими расстройствами. Вследствие нарушения синтеза ПГ в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия салицилаты вызывают ее повреждение: изъязвления, геморрагии. У детей при вирусных инфекциях возможно развитие синдрома Рейе с поражением головного мозга, печени. В этом случае их не рекомендуется назначать детям до 14 лет.

Таблетки *ацетилсалициловой кислоты* рекомендуется принимать после еды, размельчать перед употреблением и запивать большим количеством воды.

Производные пиразолона. *Метамизол-натрий* (*анальгин*) обладает противовоспалительным, жаропонижающим действием, но в большей степени проявляется болеутоляющий эффект. Хорошо растворяется в воде, поэтому часто используется и для парентерального введения. Входит в состав комбинированных таблеток от головной боли *«Темпалгин»*, *«Пиралгин»*, *«Бенальгин»*, *«Седальгин нео»*, а также в сочетании со спазмолитиками в состав ЛС *«Брал»*, *«Спазмалгон»*, *«Спазматон»*, эффективных при спазматических болях.

Нежелательные реакции: выраженное угнетение кроветворения (агранулоцитоз), аллергические реакции, гастротоксичность, кардиотоксичность. В процессе лечения необходим контроль анализа крови.

Феназон используется для местного применения в составе ушных капель *«Отисфен»*, *«Отирелакс»*, *«Отипакс»*, *«Отис»*.

Производные анилина. *Ацетаминофен* (*парацетамол*) обладает болеутоляющим и жаропонижающим эффектом и почти не оказывает противовоспалительного действия. Применяют его в основном при головной боли, невралгии, травмах, лихорадке. Широко используется в педиатрии в виде сиропов, шипучих таблеток, суппозиториев – *эффералган*, *цефекон Д* и др. Входит в состав ЛС от простуды и гриппа *«Антифлу»*, *«Максиколд»*, *«Антигриппин»*, *«Триалгин»*, *«Афлумед», «Негриппин»*, *«Гростудин»*, *«Ларивикс»* и др.

Ацетаминофен выпускается также в виде раствора для инфузий (*паралгин*). Практически не вызывает раздражения слизистой оболочки желудка. В больших дозах (более 3 г/сут) нарушает функцию печени из-за образования токсических метаболитов. Антагонистом *парацетамола* является *ацетилцистеин*.

Ненаркотические анальгетики противопоказаны при ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, нарушении функции печени и почек, бронхоспазмах, нарушении кроветворения, беременности, лактации.

Нестероидные противовоспалительные средства классифицируют следующим образом.

➢ Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

- производные индолуксусной кислоты (*индометацин*, *этодолак*);
- производные гетероарилуксусной кислоты (*кеторолак*);
- производные фенилуксусной кислоты (*диклофенак-натрий*, *ацеклофенак*);
- производные пропионовой кислоты (*ибупрофен*, *кетопрофен*, *напроксен*);
- оксикамы (*лорноксикам*, *теноксикам*);
- *ацетилсалициловая кислота* – в средних и высоких дозах.

➢ Селективные ингибиторы ЦОГ-1:

- *ацетилсалициловая кислота* – в малых дозах.

➢ Селективные ингибиторы ЦОГ-2:

- *коксибы* (*целекоксиб*);
- *мелоксикам*;
- *нимесулид*.

➢ Другие НПВС:
- *L-лизина эсцинат*;
- *диметилсульфоксид*;
- *бензидамин*.

Производные индолуксусной кислоты. *Индометацин* – один из наиболее эффективных НПВС с выраженной противовоспалительной активностью. Хорошо всасывается из ЖКТ, выпускается в различных лекарственных формах. Назначается 3–4 раза в день.

Индометацин является токсичным препаратом. Нежелательные реакции проявляются в изъязвлении слизистой оболочки, желудочных кровотечениях, угнетении кроветворения (лейкопения, апластическая анемия), головной боли, депрессии, галлюцинациях, нарушении зрения, изменении хрящей. Неблагоприятное влияние наблюдается у значительной части больных – 30–50%.

Индометацин входит в состав комбинированных мазей и гелей для лечения тромбофлебитов, варикозной болезни: *«Индотрозин»*, *«Индовазин»*, *«Индовенол»*, *«Индорутин»*, *«Трокситацин»* в сочетании с венотониками.

Этодолак (*этодин форт*) подавляет синтез простагландинов и брадикинина. Обладает анальгезирующим, противовоспалительным действием. Применяется 2 раза в сутки при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, болевом синдроме различной этиологии.

Производные фенилуксусной кислоты. *Диклофенак-натрий* (*вольтарен*, *румакар*, *фелоран*, *алмирал*, *наклофен*) является одним из наиболее эффективных противовоспалительных средств. Обладает также болеутоляющим и жаропонижающим действием. Нежелательные реакции проявляются в меньшей степени. Выпускается в разных лекарственных формах системного и местного действия.

Выпускаются ЛС *«Диклопентил»* в сочетании с *пентоксифиллином*, таблетки «*Доларен*» с *парацетамолом*.

Ацеклофенак (*аэртал*, *ацеклон*) оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Применяется для симптоматической терапии боли и воспаления при артритах и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Непафенак (*неванак*) – глазные капли для устранения боли и воспалительных явлений после экстракции катаракты.

Для предупреждения отрицательного воздействия НПВС на желудок промышленность выпускает таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Используются также ЛС для местного применения (мази, кремы, гели).

Производные гетероарилуксусной кислоты. *Кеторолак* (*кетанов*, *кеторол*, *кетоноф-ЛФ*) наиболее эффективен как болеутоляющее средство и в этом отношении сопоставим с опиоидными анальгетиками. Противовоспалительное действие выражено у него в небольшой степени. Применяется для подавления боли в послеоперационном периоде, при опухолях, травмах, почечной колике. Выражено отрицательное влияние на ЖКТ и почки. *Эркетон* – глазные капли *кеторолака*, применяемые после хирургических вмешательств по удалению катаракты.

Производные пропионовой кислоты. *Ибупрофен* (*ибуфен*, *нурофен*, *профен экспресс*, *МИГ*, *болеофф*) оказывает болеутоляющее и жаропонижающее действие. Эффективен при приеме внутрь. Менее выражено противовоспалительное действие. Является малотоксичным. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, понос, боли в животе. Входит в состав комбинированных анальгетиков-антипиретиков: *«Ибуклин»*, *«Ибумет»* в сочетании с *парацетамолом*, применяемых при лихорадке, головной и зубной боли, болевом синдроме при радикулитах, невралгии, ожогах, в составе таблеток *«Спазматон Нео»* со спазмолитиками, применяемых при спазматических, суставных болях, капсул *«Хондрозамин нео»* для лечения остеоартрозов.

Кетопрофен (*фастум*, *кетонал*, *фастомед*, *ультрафастин*) по структуре и действию близок к *ибупрофену* и *диклофенаку*. Обладает несколько более выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Чаще применяется в виде мазей, гелей. Выпускается пластырь с *кетопрофеном КетоПластин* для местного применения 1 раз в день.

Декскетопрофен (*дексалгин*, *декс*, *кейвер*, *ребофен*) обладает более выраженным анальгетическим действием. Применяется для симптоматического лечения острой боли средней и высокой степени интенсивности (при послеоперационных болях, почечной колике и болях в нижней части спины (поясницы)).

Флурбипрофен (*мапрофен*) оказывает противовоспалительное и анальгезирущее действие. Назначается для симптоматического лечения ревматоидного артрита и остеоартрита. Большинство нежелательных реакций являются легкими и временными.

Напроксен (*напрофф*, *налгезин*) оказывает более продолжительное действие, назначается 2 раза в сутки. Обладает противовоспалительным, болеутоляющим и жаропонижающим действием. Обычно хорошо переносится.

Оксикамы. *Лорноксикам* (*ксефокам*), *теноксикам* (*окситен*, *артоксан*) оказывают выраженное болеутоляющее действие. Отличаются более длительным эффектом, назначаются 1–2 раза в сутки. Могут вызвать диспептические явления, кожные аллергические реакции, желудочные кровотечения, боль в животе, нарушения функции печени, головную боль, сонливость.

Другие НПВС. *L-лизина эсцинат* (*лизинат*) стабилизирует фосфолипиды мембран и препятствует образованию арахидоновой кислоты. Проявляет выраженное противоотечное, противовоспалительное действие.

Диметилсульфоксид (*димексид*) – противовоспалительный препарат для наружного применения. Улучшает метаболические процессы в очаге воспаления, проявляет умеренное антисептическое и фибринолитическое действия. При применении быстро проникает через биологические мембраны, обеспечивает глубокое проникновение веществ через кожу и слизистые оболочки.

Бензидамин (*оро тон, оро спрей*) – НПВС для местного применения, которое стабилизирует клеточные мембраны, ингибирует циклооксигеназу и угнетает синтез ПГ. Выпускается в спрее для горла. *Оро тон* проявляет также антисептическое действие, проявляя активность в отношении целого ряда патогенных микроорганизмов. ЛС свободно проникает через слизистую оболочку в воспалительный очаг. Оказывает обезболивающее действие, способствует регенерации слизистой оболочки. Из нежелательных реакций отмечаются сухость и жжение во рту, онемение слизистой.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 угнетают активность фермента и синтез ПГ в очаге воспаления, поэтому в значительно меньшей степени вызывают нежелательные реакции со стороны желудка, крови и других органов.

К этой группе относятся *мелоксикам* (*мовалис*, *ревмоксикам*, *мелбек*), *нимесулид* (*найз*, *нимесил*, *найсулид*, *нимефаст*). Назначают их при ревматоидном артрите, артрозах и других аналогичных заболеваниях 1 раз в сутки. Они обладают противоотечным, противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием.

Высокоселективными неконкурентными ингибиторами ЦОГ-2 являются *целекоксиб* (*целебрекс*), *эторикоксиб* (*аркоксиа*, *артроксиб*). Рекомендуются при остеоартрите, ревматоидном артрите, при болях слабой и средней интенсивности. Из нежелательных реакций проявляются аллергические реакции, кардиотоксичность, нефротоксичность.

Мелоксикам входит в состав комбинированного крема «*Терафлекс ходрокрем форте*». Крем обладает комбинированным действием: оказывает обезболивающее действие, способствует увеличению объема движения суставов (в области нанесения крема), обладает противовоспалительным действием, уменьшает припухлость суставов.

К ***базисным противоревматическим средствам*** относятся ЛС золота (*ауранофин*), *D-пеницилламин* (*купренил*), *гидроксихлорохин* (*иммард*), *сульфасалазин*, *метотрексат*, *лефлуномид* (*элафра*, *энформида*), *инфликсимаб* (*инфлимаб*, *фламмэгис*), *тоцилизумаб* (*актемра*) и другие иммунодепрессанты. Общим свойством этих ЛС является способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций. Они оказывают сложное непрямое влияние на воспалительный процесс, опосредованное через патогенетические факторы иммунного звена воспаления: подавляют формирование лимфоцитов, лимфокинов, снижают активность *T*- и *B*-клеток. Терапевтический эффект развивается медленно (в течение 10–12 недель) и сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены. Применяются для длительного лечения ревматоидного полиартрита и других аутоиммунных заболеваний (табл. 33).

Таблица 33. **Формы выпуска и способы применения НПВС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Ибупрофен (*Ibuprofenum*)	Таблетки (драже) 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Мазь (крем, гель) 5% – 20,0; 50,0 Суспензия 120 мл	По 0,4–0,8 3 раза в сутки Для втирания в суставы По 1 мерной ложке при лихорадке

Продолжение табл. 33

1	2	3
Диклофенак-натрий (*Diclofenac-natrium*)	Таблетки (драже) 0,025; 0,05; 0,1 Ампулы 2,5% раствор – 3 мл Суппозитории 0,025; 0,05; 0,1 Мазь (крем, гель) 1% – 15,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0	По 1–2 таблетки (драже) 2–3 раза сутки после еды В мышцу по 2–3 мл 1–2 раза в сутки По 1 свече в прямую кишку 1–2 раза в сутки Втирать в пораженные участки 2–4 раза в сутки
Ацеклофенак (*Aceclofenacum*)	Таблетки 0,1 Крем 1,5% – 60,0	По 1 таблетке 2 раза в день после еды Наносить на участки кожи 3 раза в сутки
Напроксен (*Naproxenum*)	Таблетки 0,55	По 1/2 – 1 таблетке 2 раза в сутки после еды
Мелоксикам (*Meloxicamum*)	Таблетки 0,0075; 0,015 Суппозитории 0,015 Ампулы 0,01 – 1 мл	По 1 таблетке 1 раз в сутки (во время еды) В прямую кишку на ночь В мышцу
Нимесулид (*Nimesulidum*)	Таблетки 0,1 Пакеты 2,0 Гель 1% – 20,0	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки после еды По 1 пакету 2 раза в день, растворив в 1/3 стакана воды Наносить на участки кожи 3–4 раза в сутки
Кеторолак (*Ketorolacum*)	Таблетки 0,005; 0,01 Ампулы 1,5%; 3% раствор – 1 мл	По 2–3 таблетки при болях после еды В мышцу (в вену) по 1 мл
«Ибуклин» (*«Ibuclinum»*)	Официнальные таблетки	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды
Эторикоксиб (*Etoricoxibum*) (*Arcoxia*)	Таблетки 0,06; 0,09; 0,12	По 1 таблетке 1 раз в сутки

Окончание табл. 33

1	2	3
L-лизина эсцинат (*L-Lysini aescinatum*)	Ампулы 0,1% раствор – 5 мл	По 5–10 мл в вену на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Флупиртин (*Flupirtinum*)	Капсулы 0,1	По 1 капсуле 2 раза в день
Кислота ацетилсалициоловая (*Acidum acetylcalicylicum*)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки при лихорадке, запивая большим количеством воды
Метамизол-натрий (*Metamizolum-Natrium*) (*Analginum*)	Таблетки 0,25; 0,5 Ампулы 25%; 50% раствор – 1 мл; 2 мл; 5 мл	По 1 таблетке при боли после еды В мышцу (в вену) по 1–2 мл 2–3 раза в сутки
«Спазматон» (*«Spasmatonum»*)	Официнальные таблетки Ампулы 2 мл; 5 мл	По 1 таблетке 2–4 раза в сутки В мышцу (в вену) по 2–5 мл 2–3 раза в сутки
Ацетаминофен (*Acetaminophenum*) (*Paracetamolum*)	Таблетки (капсулы) 0,2; 0,25; 0,5 Суппозитории 0,125; 0,25; 0,08; 0,17; 0,33 Сироп 2,4% – 120 мл	По 1–2 таблетки (капсулы) до 3 раз в сутки после еды По 1 свече в прямую кишку до 4 раз в сутки По 1 чайной ложке при лихорадке

Контрольные вопросы и задания

1. В чем заключается механизм действия стероидных и нестероидных противовоспалительных средств? Каково их влияние на ферменты?
2. Что такое ЦОГ? Опишите ее влияние в развитии воспалительного процесса, типы ЦОГ.
3. Дайте классификацию НПВС (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ).
4. Перечислите показания к применению ПВС, их нежелательные реакции.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Противовоспалительный эффект НПВС определяется:

а) блокадой фосфолипазы;
б) блокадой циклооксигеназы;
в) усилением синтеза простагландинов;
г) угнетением синтеза простагландинов.

2. *Индометацин* обладает следующими видами действия:

а) противовоспалительным;
б) противомикробным;
в) противоревматическим;
г) гипотензивным.

3. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено:

а) блокадой циклооксигеназы;
б) увеличением проницаемости капилляров;
в) блокадой фосфолипазы.

4. В механизме обезболивающего действия НПВС играют роль следующие моменты:

а) уменьшение чувствительности болевых рецепторов;
б) нарушение проводимости болевых импульсов в ЦНС;
в) угнетение активности болевых центров коры.

5. К НПВС относятся:

а) *димедрол*;
б) *преднизолон*;
в) *ибупрофен*;
г) *напроксен*.

6. Укажите селективные ингибиторы ЦОГ-2.

а) *индометацин*;
б) *напроксен*;
в) *нимесулид*;
г) *целекоксиб*.

7. Гастротоксичность НПВС обусловлена:

а) усилением выработки гастрина;
б) угнетением синтеза гастропротекторных ПГ;

в) прямым раздражающим действием на слизистую оболочку желудка;

г) угнетением активности ЦОГ-1.

8. Укажите ненаркотические анальгетики.

а) *морфин*;
б) *метамизол-натрий*;
в) *промедол*;
г) *фентанил*;
д) *парацетамол*.

9. Какие черты характерны для ненаркотических анальгетиков?

а) устраняют боль любого происхождения;
б) обладают противовоспалительным действием;
в) уменьшают объем легочной вентиляции;
г) вызывают лекарственную зависимость.

10. Укажите нежелательные реакции, характерные для салицилатов.

а) нарушение слуха;
б) аллергические реакции;
в) отеки;
г) язвы ЖКТ;
д) угнетение дыхания.

Глава 9. **Лекарственные средства, влияющие на иммунные процессы (иммунотропные средства)**

Иммунная система наряду с другими системами (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаза). Центральными органами иммунной системы являются тимус и красный костный мозг, а периферическими – селезенка и лимфоидная ткань. Основные компоненты иммунной системы:

- специальные клетки иммуноциты (лейкоциты, лимфоциты, макрофаги);
- молекулы (иммуноглобулины);
- цитокины (интерлейкины, интерфероны).

Таким образом, иммунная система сложна и выключение или отклонение от нормы какого-либо звена приводит к ее дисфункции.

Иммунотерапия как способ воздействия на систему иммунитета с целью устранения иммунопатологии или профилактики

иммунных заболеваний может носить специфический и неспецифический характер.

Специфическая иммунотерапия обеспечивает формирование иммунного ответа только на конкретные антигены и проводится с помощью активной или пассивной иммунизации (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, интерфероны).

При *неспецифической иммунотерапии* применяют ЛС, влияющие на различные звенья иммунной системы:

- иммуностимуляторы, активизирующие клеточный и гуморальный иммунитет;
- иммуномодуляторы, регулирующие деятельность различных факторов иммунной системы, при этом одни звенья они могут угнетать, другие стимулировать;
- иммунодепрессанты, подавляющие ответ иммунной системы, иммунологические реакции.

Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях

Варианты дефицита и дисфункции иммунной системы многочисленны, и они являются показаниями для лечения иммуностимулирующими и иммуномодулирующими средствами.

Иммуностимуляторы и ***иммуномодуляторы*** применяют при затяжных инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваниях, вялотекущих регенеративных процессах (ожоги, трофические язвы, тяжелые травмы), после химиотерапии у онкобольных, рассеянном склерозе, псориазе и др.

Среди них выделяют несколько групп.

Лекарственные средства бактерий и грибов. *Бронхомунал*, *ИРС-19* содержат лиофилизированные лизаты бактерий, *рибомунил* – смесь титрованных рибосом и протеогликанов мембран бактерий. Стимулируют функцию *Т*- и *В*-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов, активизируют фагоцитоз. Применяются при хронических инфекционных заболеваниях, вялозаживающих ранах, лучевой терапии, для коррекции воспалительных процессов с затяжным течением.

Пиолизин – комбинированное средство, содержащее фильтрат бульонных культур, оксид цинка и салициловую кислоту. Оказывает иммуностимулирующее, противомикробное, регенерирующее действие. Применяется при абсцессах, пролежнях, раневых инфекциях, ожогах и др.

Уро-ваксом содержит лизат 18 штаммов кишечной палочки. Повышает содержание интерферонов, иммуноглобулинов в моче. Применяется для профилактики и лечения инфекций мочевого тракта в капсулах.

Лекарственные средства тимуса (вилочковой железы). Являясь центральным органом иммунной системы, тимус вырабатывает несколько пептидных гормонов, которые обеспечивают созревание лимфоцитов и регуляцию разных стадий иммунного ответа. Из тимуса крупного рогатого скота получен ряд ЛС, содержащих комплексы тимических гормонов, – *тималин*, *Т-активин* и др. При их применении активизируются клеточный и *Т*-зависимый гуморальный иммунитет, фагоцитоз, продукция цитокинов, процессы регенерации тканей и кроветворения.

Лекарственные средства тимуса назначают при первичных и вторичных иммунодефицитах, в периоды их обострений, при гнойных процессах, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях, хронических инфекциях, трофических язвах, пролежнях, ожогах и др. Применяются парентерально.

Синтетические ЛС. *Левамизол* (*декарис*), *бендазол* (*дибазол*) обладают иммуностимулирующим действием, стимулируют систему клеточного и гуморального иммунитета, повышают выработку *Т*-лимфоцитов, интерферонов и интерлейкинов.

Метилурацил, *натрия нуклеинат* – стимуляторы лейкопоэза. Применяются при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Ликопид – синтетический аналог фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий, стимулирует синтез интерлейкинов.

Инозин пранобекс (*гроприносин*, *иммунозин*, *новирин*), *Азоксимера бромид* (*полиоксидоний*) – синтетические ЛС, активируют фагоцитирующие клетки, клетки-киллеры, продукцию цитокинов, антител. Назначают при иммунодефицитных состояниях, связанных с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями.

Лейцин оказывает иммуномодулирующее и анаболическое действие, активирует клеточный и гуморальный иммунитет. Входит в состав ЛС *«Лейаргунал»*, назначаемого в комплексной терапии затяжных пневмоний и бронхитов.

Лекарственные средства природного происхождения. ЛС эхинацеи пурпурной – *иммунал* (сок из травы), *эстифан* (сухой экстракт корней эхинацеи), *настойка эхинацеи*, *леденцы* с *эхинацеей*

являются стимуляторами неспецифического иммунитета, активизируют костномозговое кроветворение, фагоцитоз, обладают противовирусным и противоопухолевым действием.

Иммуностимулирующим действием обладают ЛС корня *солодки* (сироп), растительные адаптогены – ЛС *женьшеня*, *элеутерококка*, *родиолы розовой*, *аралии*, *алоэ*, *шиповника*, *чеснока*. Они активизируют преимущественно клеточный иммунитет, способствуют высвобождению интерферонов, повышают неспецифическую резистентность организма. Применяются для профилактики и лечения простудных заболеваний: гриппа, инфекционно-воспалительных процессов и т.п. Выпускаются комбинированные таблетки, содержащие экстракты растений: *«Фитонсол»*, *«Эхингин»*, *«Тримунал»*.

«Эсберитокс» содержит экстракты растений баптизии и эхинацеи. Обладает противовирусным, отхаркивающим действием. *«Эсберитокс»* рекомендуется взрослым и детям с 4 лет для укрепления сопротивляемости организма в качестве поддерживающей терапии при комплексном лечении вирусных простудных заболеваний.

«Септилин» – комбинированное средство растительного происхождения. Повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям, обладает адаптогенным эффектом. Применяют в комплексной терапии острых и хронических заболеваний.

Умкалор представляет собой экстракт корней пеларгонии сидовидной. Назначают ослабленным пациентам с 2 лет для повышения защитных сил организма и лечения заболевания лор-органов. Обладает муколитическим действием.

«Афлубин» – комплексный гомеопатический препарат. Оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, жаропонижающее действие. Обладает противовирусной активностью, нормализует функции слизистой оболочки дыхательных путей. Выпускается в каплях для детей и взрослых.

Осциллококцинум содержит экстракт сердца и печени утки. Гомеопатическое ЛС применяется при гриппе и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) для лечения и профилактики в виде гранул для рассасывания.

Средства заместительной иммунотерапии. Их получают из крови, плазмы сыворотки крови человека или других биологических источников. Эти средства возмещают недостаток факторов системы иммунитета.

Среди них выделяются ЛС иммуноглобулинов, интерферонов, интерлейкинов.

Иммуноглобулин G человеческий нормальный (*октагам*) содержит белки плазмы человека, антитела против широкого диапазона часто встречающихся инфекционных заболеваний. Применяется для создания краткосрочного пассивного иммунитета к большому числу вирусных и бактериальных инфекций, при иммунодефицитных состояниях. Возможно развитие аллергических реакций.

Их получают методом генной инженерии. К рекомбинантным относятся *реаферон*, *бетаферон*, *виферон*, *интрон*, *кипферон*, *генферон* и др. Они обладают противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевым свойствами.

Из группы интерлейкинов используются рекомбинантные *беталейкин* (*интерлейкин-1*), *ронколейкин* (*интерлейкин-2*). Их применяют при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, для лечения злокачественных опухолей, септических состояний различной этиологии. При введении ЛС интерлейкинов могут наблюдаться повышение температуры тела, озноб, головная боль.

***Иммунодепрессанты* (*иммуносупрессоры*)** применяются для подавления реакции тканевой несовместимости при пересадке органов, при аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном полиартрите, неспецифическом язвенном колите, системной красной волчанке, гепатите и др. Особенно сильным иммунодепрессивным действием обладают цитостатические ЛС – *циклофосфан*, *меркаптопурин*, *метотрексат*, а также глюкокортикоиды, противоревматические средства базисной терапии (см.: «Противовоспалительные средства»). Их иммунодепрессивный эффект проявляется в снижении количества лимфоцитов, торможении образования иммунных комплексов, снижении уровня иммуноглобулинов, угнетении фагоцитоза.

Пимекролимус (*элидел*), *такролимус* (*протопик*) – противовоспалительные средства местного действия. *Пимекролимус* и *такролимус* в равной степени подавляют вторичный иммунный ответ в клетках кожи, полученных у заболевших с атопическим дерматитом. Применяются для лечения экземы. Нежелательные реакции – жжение в месте нанесения крема (табл. 34).

Таблица 34. **Формы выпуска и способы применения иммунотропных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Иммунал (*Immunalum*)	Флаконы 50 мл; 100 мл	По 20—30 капель 3 раза в сутки после еды
Эстифан (*Aestifanum*)	Таблетки 0,2	По 1—2 таблетки 3 раза в сутки после еды
Бронхомунал (*Bronchomunalum*)	Капсулы 0,0035; 0,007	По 1 капсуле утром натощак
Беталейкин (*Betaleukinum*)	Ампулы 0,05; 0,5; 1,0 мг сухого порошка	Под кожу или в вену (капельно) на *0,9% растворе натрия хлорида*
Реаферон (*Reaferonum*)	Ампулы, флаконы 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ, 5 000 000 МЕ сухого вещества	В мышцу, под кожу на *0,9% растворе натрия хлорида* по схеме
Виферон (*Viferonum*)	Суппозитории 500 000 МЕ	По 1 свече в прямую кишку 2 раза в сутки
Ликопид (*Licopidum*)	Таблетки 0,001; 0,01	Под язык по 1—2 таблетки 1 раз в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите факторы клеточного и гуморального иммунитета.
2. В чем заключается специфическая и неспецифическая иммунотерапия?
3. Чем различаются иммуностимуляторы и иммуномодуляторы?
4. Что такое иммунодепрессанты? Какие ЛС обладают таким действием?
5. Назовите ЛС иммуностимуляторов растительного происхождения, бактерий и грибов, вилочковой железы, их показания к применению.
6. Назовите ЛС интерферонов, интерлейкинов. Каково их применение?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Иммунодепрессивным действием обладают:

а) *ликопид*;
б) *преднизолон*;
в) *циклофосфан*;
г) *полиоксидоний*.

2. Иммунал:

а) ЛС *эхинацеи*;
б) ЛС *солодки*;
в) ЛС *спирулины*;
г) ЛС *женьшеня*.

3. Укажите ЛС тимуса.

а) *пирогенал*;
б) *тималин*;
в) *вилозен*;
г) *ликопид*.

4. Иммуностимуляторы показаны при всех перечисленных заболеваниях, кроме:

а) АГ;
б) бронхита;
в) рассеянного склероза;
г) псориаза.

Средства для лечения гипериммунных состояний (противоаллергические средства)

Аллергия – патологический процесс, который является следствием гиперсенсибилизации (повышенной чувствительности) организма к различным веществам и проявлениям гипериммунной реакции.

Реакции гиперчувствительности различают двух типов: немедленные и замедленные. Основными участниками аллергических реакций являются лейкоциты (*T*- и *B*-лимфоциты, моноциты – макрофаги, гранулоциты), система комплемента, а также другие клетки и гуморальные факторы.

Аллергические реакции немедленного типа связаны с гуморальным иммунитетом, проявляются через несколько минут или часов: бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, анафилактический шок, сывороточная болезнь, отек Квинке и др. (рис. 53).

Аллергические реакции замедленного типа формируются медленно (1–2 суток и более), они связаны с клеточным иммунитетом и зависят от наличия сенсибилизированных *T*-лимфоцитов. К ним относятся туберкулиновая реакция, контактный дерматит, реакция отторжения трансплантата, бактериальная аллергия, аутоиммунные поражения и другие заболевания.

Гипериммунные реакции немедленного (*анафилактического*) *типа* вызываются антигенами и представляют собой патологические измененную форму гуморального иммунного ответа. В качестве антигена могут выступать различные вещества

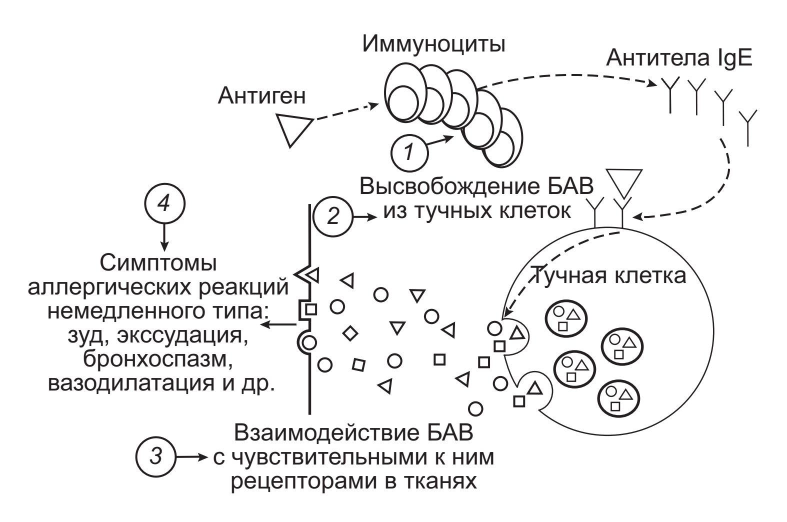


Рис. 53. Схема развития аллергической реакции немедленного типа

(аллергены). В результате контакта антигена с сенсибилизированными лимфоцитами в крови появляются антитела (иммуноглобулин Е), обезвреживающие антигены. Иммуноглобулин Е обладает особым сродством к тучным клеткам и фиксируется на их поверхности, при этом они становятся сенсибилизированными. Тучные клетки находятся практически во всех тканях организма. Их называют так из-за большого количества гранул, в которых депонируются гистамин, серотонин, простагландины и другие БАВ. В наибольшем количестве тучные клетки обнаруживаются в окружающей вены соединительной ткани легких, кожи, миндалин, в слизистой носоглотки, кишечнике. При повторном поступлении антигенов в организм происходит их взаимодействие с антителами на поверхности тучных клеток. Тучные клетки при этом разрушаются, из них высвобождается гистамин, который взаимодействует со специфическими H_1-гистаминовыми рецепторами. H_1-гистаминовые рецепторы располагаются в гладкой мускулатуре бронхов, кишечника, матки, мелких сосудах, ЦНС. При взаимодействии с ними гистамина повышается тонус и возникает спазм органов, повышается проницаемость сосудов, возникает отек ткани, т.е. развивается аллергическая реакция немедленного типа.

Аллергическая реакция *замедленного типа* опосредуется *Т*-лимфоцитами. Первоначально попавший в ткань антиген захватывается макрофагом и представляется *Т*-лимфоциту.

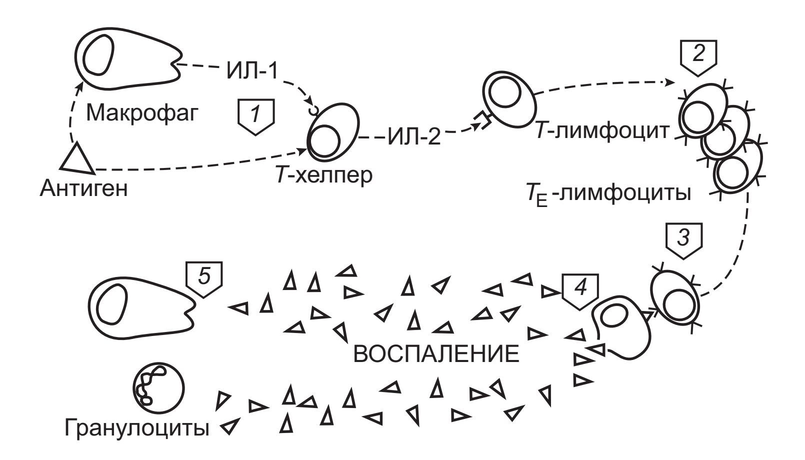


Рис. 54. Схема развития аллергической реакции замедленного типа: ИЛ – интерлейкины

Последний приобретает на своей поверхности рецептор для антигена. Посредством своих специфических рецепторов *Т*-лимфоциты связывают антиген, который вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов, повреждающих ткани. Все лимфокины способствуют накоплению лейкоцитов в очаге реакции, формированию воспаления (рис. 54).

При аллергии замедленного типа применяются две группы ЛС: иммунодепрессанты и ПВС для уменьшения повреждения тканей.

Лечение аллергических заболеваний следует начинать с выяснения природы аллергена и устранения контакта с ним. Если вследствие тех или иных причин не удается избежать воздействия аллергена, то прибегают к использованию противоаллергических ЛС (рис. 55).

Для лечения таких состояний используются:

- глюкокортикоиды;
- блокаторы H_1-гистаминных рецепторов;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- функциональные антагонисты медиаторов аллергии.

Глюкокортикоиды. Эти ЛС влияют на все этапы аллергии. Они подавляют образование иммунных клеток (лимфоцитов, плазмоцитов) и уменьшают продукцию антител, предупреждают разрушение тучных клеток, оказывают действие, противоположное медиаторам аллергии (см.: «Гормональные ЛС коры надпочечников»).

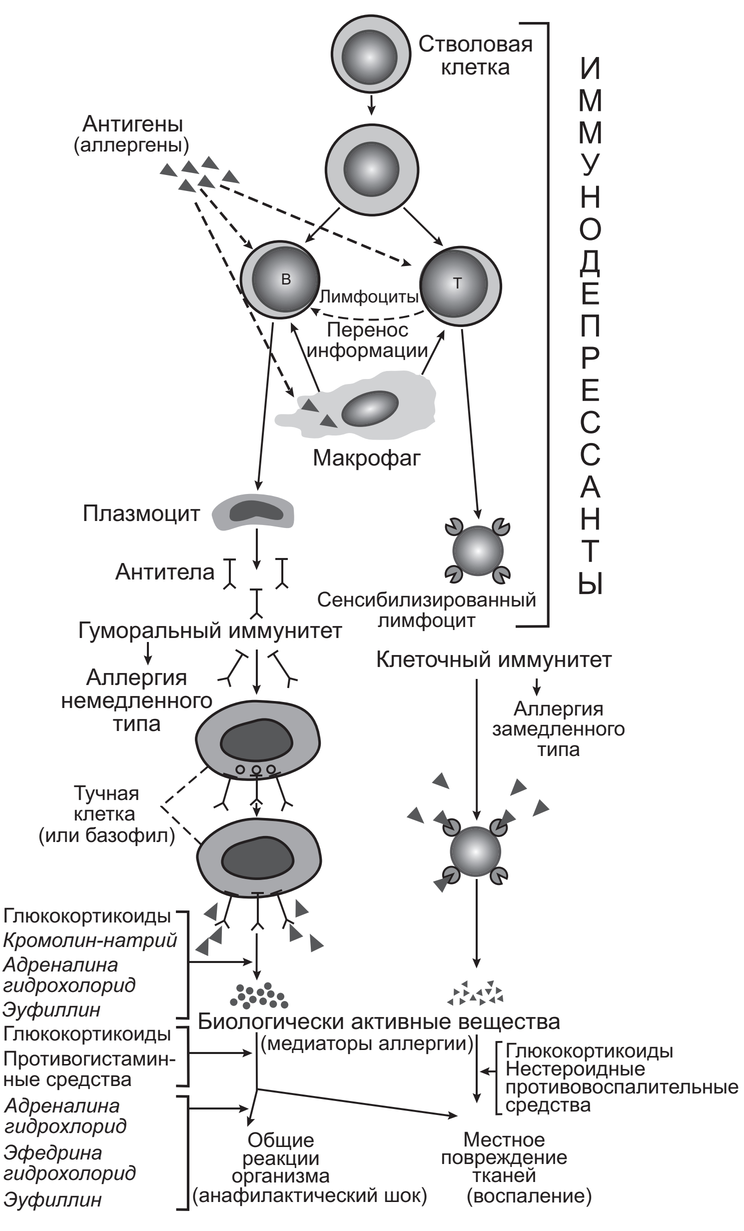


Рис. 55. Основная направленность действия веществ, применяемых при аллергических реакциях

Их применяют при бронхиальной астме, сенной лихорадке, в дерматологии (экзема, псориаз, дерматит и др.), анафилактическом шоке и других аллергических реакциях.

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов. Данные ЛС конкурентно ингибируют рецепторы гистамина и обладают разнообразными фармакологическими эффектами: антигистаминным, седативно-снотворным, холинолитическим, противорвотным, местноанестезирующим и др. ЛС предупреждают и снимают бронхоспазм, стабилизируют проницаемость сосудистой стенки, снимают зуд, устраняют спазмы кишечника и матки, вызванные гистамином.

Эти ЛС применяют при крапивнице, аллергических ринитах, поллинозах, кожном зуде, аллергической сыпи, как составной элемент комплексного лечения бронхиальной астмы, анафилактического шока, отека легких, а ЛС 1-го поколения — также при затруднении засыпания, для премедикации перед наркозом, для потенцирования действия неопиоидных анальгетиков (*анальгина* и др.), при болевом синдроме.

Нежелательные реакции блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов связаны с их М-холинолитическими свойствами (сухость во рту, запоры и затруднение мочеотделения, тахикардия, повышение внутриглазного давления и нарушение зрения) или снотворным (сонливость, ухудшение внимания и работоспособности). Поэтому людям, профессия которых требует непрерывного внимания и быстрой реакции (водители транспорта, операторы, летчики и др.), амбулаторное лечение такими противогистаминными ЛС противопоказано. Это касается ЛС 1-го поколения, которые являются неселективными и влияют на разные рецепторы. Все ЛС этой группы противопоказаны при беременности, многие из них с осторожностью следует назначать при глаукоме и язвенной болезни, заболеваниях почек и печени.

Выделяется три поколения антигистаминных средств.

Антигистаминные ЛС 1-го поколения. Данные ЛС являются липофильными, проникают через ГЭБ; помимо влияния на рецепторы гитамина они могут блокировать М-холинорецепторы, α-адренорецепторы, серотониновые рецепторы и проявляют следующие эффекты: седативно-снотворный, холинолитический, противорвотный и противоукачивающий. При длительном приеме (2–3 недели) снижается антигистаминовая активность (тахифилаксия). Имеются лекарственные формы для перорального приема, инъекционные, для местного применения.

Дифенгидрамина гидрохлорид (*димедрол*) – один из основных представителей антигистаминных средств, блокирующих H_1-рецепторы, оказывает сильное седативное и снотворное действие. Применяют внутрь, внутримышечно, иногда в вену, местно на кожу и слизистые оболочки, ректально. *Димедрол* входит в состав комбинированных суппозиториев с *анальгином «Анальдим»*. Выпускается в виде геля для наружного применения *«Псило бальзам»*.

Прометазина гидрохлорид (*пипольфен*) является производным фенотиазина. Обладает сильным седативным действием, усиливает действие наркотических, снотворных, анальгезирующих и местноанестезирующих средств. Назначают внутрь, внутримышечно, внутривенно. Аналогичные свойства характерны для *хлоропирамина* (*супрастин*, *аллергозан*) (табл. 35).

Таблица 35. **Сравнительная характеристика антигистаминных средств**

Лекарственные средства	Антигистаминная активность		Седативный эффект	М-холино-блокирующая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Лекарственные средства 1-го поколения				
Дифенгидрамин	++	3–5	++	++
Прометазин	+++	6–8	+++	+++
Хлоропирамин	+++	4–6	+	+
Клемастин	+++	8–12	+	+
Мебгидролин	+	24	–	–
Хифенадин	++	4–6	–	–
Лекарственные средства 2-го поколения				
Лоратадин	+++	24	–	–
Цетиризин	+++	24	–	–
Биластин	+++	24	–	–
Лекарственные средства 3-го поколения				
Фексофенадин	+++	12	–	–
Дезлоратадин	+++	24	–	–
Левоцетиризин	+++	24	–	–

Клемастина фумарат (*тавегил*) по фармакологическим свойствам сходен с *димедролом*, но более активен и действует более длительно – 8–12 ч.

Диметинден (*фенистил*, *алимет*, *диместин*, *фениден*) обладает седативным, антигистамииным, холиноблокирующим эффектами. Длительность действия – 12 ч. Применяется внутрь и местно. Нежелательные реакции возникают редко. Входит в состав комбинированных капель и спрея для носа *«Виброцил»*, *«Риноцил»*, *«Милт»*.

Хифенадин (*фенкарол*) обладает высокой антигистаминной активностью. Практически не оказывает седативного и снотворного действия, не обладает холинолитической активностью. Применяют внутрь после еды.

Мебгидролин (*диазолин*) является ЛС длительного действия – до 24 ч без седативного и снотворного эффектов. Назначают внутрь после еды.

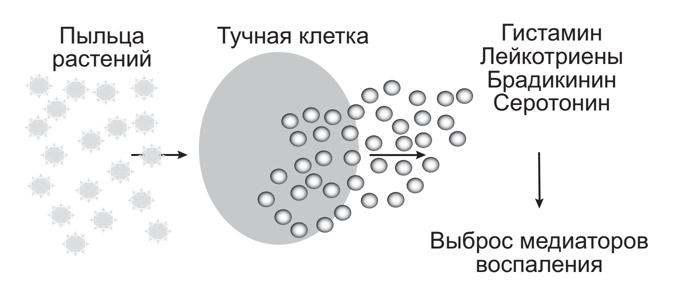
Антигистаминные лекарственные средства 2-го поколения. Оказывают избирательное действие на H_1-рецепторы, антигистаминное действие более выражено, не дают седативного эффекта (являются гидрофильными и плохо проникают через ГЭБ), не обладают холинолитической, адреноблокирующей активностью, не влияют на серотониновые рецепторы. Длительность действия – 12–24 ч. Отсутствует тахифилаксия при длительном применении. Способны блокировать калиевые каналы сердечной мышцы и вызывать нарушения сердечного ритма. Имеются лекарственные формы детские, а также лекарственные формы для местного применения.

Лоратадин (*кларитин*), *цетиризин* (*зиртек*, *парлазин*, *аллеркапс*, *зодак*, *ролиноз*, *цетрилок*), *азеластин* (*аллергодил*), *биластин* (*никсар*), *эбастин* (*кестин*) являются эффективными продолжительно действующими ЛС, применяются чаще всего 1–2 раза в день.

Антигистаминные средства 3-го поколения. Данные ЛС являются активными метаболитами антигистаминных средств 1-го и 2-го поколений, не проникают через ГЭБ, длительность действия – 12–24 ч: *дезлоратадин* (*эриус*, *лордес*, *лортин*), *левоцетиризин* (*левозина*, *неоклер*, *ранозин*, *парлазин нео*, *аллервэй*). Нежелательные реакции практически не выражены.

Стабилизаторы мембраны тучных клеток. Блокируют поступление в тучные клетки ионов Ca^{2+} и стабилизируют мембрану тучных клеток и их гранул, в результате чего тормозится процесс дегрануляции и выброс медиатора аллергии (рис. 56).

Кромоглициевая кислота (*кромолин-натрий*) применяется для лечения аллергических ринитов (назальные спреи *антиринол*, *кромофарм*), аллергических конъюнктивитов и кератитов (глазные



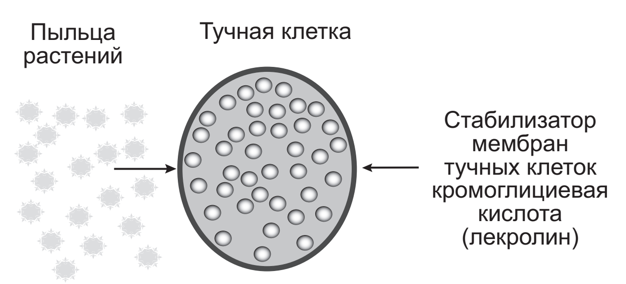


Рис. 56. Механизм действия стабилизаторов мембраны тучных клеток

капли *айкрол*, *лекролин*, *кромором*). Применяют 2–3 раза в сутки взрослым и детям с 4 лет. Нежелательное действие: возможно временное нарушение четкости зрения, отек, сухость глаз, слезотечение, легкое жжение и покраснение.

Кетотифен тормозит выброс из тучных клеток медиаторов аллергии и оказывает блокирующее действие на H_1-гистаминовые рецепторы. ЛС хорошо всасывается из ЖКТ и проникает во все ткани, назначается внутрь в таблетках и в виде сиропа. Применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы, при аллергических ринитах, конъюнктивитах, дерматитах и др. Стойкий эффект наступает через 10–12 недель ежедневного приема. Переносится хорошо, иногда наблюдается сонливость из-за угнетения ЦНС.

Олопатадин (*потадин*, *опатанол*) – глазные капли для лечения аллергических конъюнктивитов. Действует по нескольким механизмам: является антагонистом гистамина, предотвращает выработку цитокинов эпителиальными клетками конъюнктивы человека, стабилизирует тучные клетки. Назначают 2 раза в день взрослым и детям от 3 лет. Нежелательное действие: головная боль, синдром сухого глаза, нарушение чувствительности глаз.

Наиболее опасным проявлением аллергической реакции немедленного типа является *анафилактический шок* (бронхоспазм, падение давления, асфиксия и смерть). Большинство шоков обусловлено введением ЛС – вакцин, сывороток, антибиотиков, плазмозамещающих жидкостей.

Средством экстренной помощи считается *эпинефрин* (по 0,3–0,5 мл 0,1% раствора под кожу (или в мышцу) с интервалами в 10–15 мин, затем вводят глюкокортикоиды (*преднизолон* до 100 мг и др.). При бронхоспазме – раствор *аминофиллина*. Проводят инфузию 5% *раствора глюкозы* или *изотонического раствора хлорида натрия* (табл. 36).

Таблица 36. **Формы выпуска и способы применения противоаллергических ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Дифенгидрамин (*Diphenhydramini hydrochloridum*)	Таблетки 0,02; 0,05; 0,025 Ампулы 1% раствор – 1 мл	По 1/2 – 1 таблетке 3–4 раза в сутки В мышцу 1–5 мл, в вену капельно на *растворе глюкозы*
Прометазин (*Promethazini hydrochloridum*)	Таблетки (драже) 0,025; 0,05 Ампулы 2,5% раствор – 1 мл	По 1 таблетке (драже) 2–3 раза в сутки после еды В мышцу 1–2 мл
Хлоропирамин (*Chloropyraminum*)	Таблетки 0,025 Ампулы 2% раствор – 1 мл	По 1 таблетке 3 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Клемастин (*Clemastini fumaras*)	Таблетки 0,001; 0,002 Ампулы 0,1% раствор – 2 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки В мышцу (в вену) по 1–2 мл
Мебгидролин (*Mebhydrolinum*)	Драже 0,05; 0,1	По 1–2 драже 1–2 раза в сутки после еды
Хифенадин (*Quifenadinum*)	Таблетки 0,025; 0,05	По 1–2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Лоратадин (*Loratadinum*)	Таблетки 0,01 Сироп 0,1% – 100 мл; 120 мл	По 1 таблетке 1 раз в день По 1 чайной ложке 1 раз в день
Кромогликат-натрий (*Sodium – cromoglicatum*)	Флаконы 2% раствор – 5 мл; 10 мл	По 1–2 капли в полость конъюнктивы 3 раза в сутки
Кетотифен (*Ketotifenum*)	Таблетки (капсулы) 0,001; 0,002 Сироп 0,001/5мл –100 мл	По 1 таблетке (капсуле) 1–2 раза в сутки По 5 мл 2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. По какой схеме развивается аллергическая реакция немедленного типа? В чем заключается роль *гистамина*?
2. В чем заключается механизм действия и классификация противоаллергических средств?
3. Как действуют противоаллергические средства прямого и непрямого действия?
4. Чем различаются антигистаминные средства 1-го и 2-го поколений? Какие ЛС к ним относятся?
5. Перечислите показания к применению антигистаминных средств, глюкокортикоидов, стабилизаторов мембраны тучных клеток.
6. Перечислите основные нежелательные реакции противоаллергических средств.
7. Каков принцип купирования анафилактического шока?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. *Дифенгидрамин*:

а) блокирует H_1-гистаминовые рецепторы;
б) применяется при крапивнице;
в) возбуждает ЦНС;
г) повышает секрецию кислоты в желудке;
д) оказывает седативный эффект.

2. При аллергических реакциях целесообразно:

а) затормозить реакцию антиген – антитело;
б) нарушить выход гистамина из тучных клеток;
в) перевести острое воспаление в аллергию замедленного типа;
г) уменьшить образование антител;
д) стимулировать H_2-гистаминовые рецепторы.

3. Антиаллергическое действие оказывают:

а) *кеторолак*;
б) *дексаметазон*;
в) *зиртек*;
г) *анальгин*.

4. *Цетиризин* назначают при:

а) крапивнице;
б) сенной лихорадке;
в) аллергическом рините;
г) депрессиях;
д) стенокардии.

5. Укажите антигистаминные средства непрямого действия.

а) *димедрол*;
б) *лоратадин*;
в) *кромолин*;
г) *кетотифен*.

Глава 10. **Противомикробные и противопаразитарные средства**

Значительная часть заболеваний человека вызывается живыми возбудителями: бактериями, грибами, вирусами, простейшими, риккетсиями и др. **Противомикробные средства** предназначены для борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний человека. Они представлены тремя группами ЛС: дезинфицирующими средствами, которые уничтожают возбудителей во внешней среде; антисептическими средствами, которые используются для уничтожения возбудителей на поверхности кожи и слизистых оболочек; химиотерапевтическими средствами, предназначенными для уничтожения возбудителей заболеваний внутри организма и лечения инфекционных заболеваний.

Все противомикробные средства в зависимости от концентрации и ряда других условий могут оказывать на возбудителей заболеваний бактериостатическое (нарушают внутриклеточный синтез белка и задерживают рост и размножение микроорганизмов) или бактерицидное действие (нарушают синтез и проницаемость клеточной мембраны микроорганизмов и вызывают их гибель).

Антисептики и дезинфектанты не обладают избирательностью противомикробного действия, в то время как химиотерапевтические средства оказывают влияние на определенные виды микроорганизмов.

Антисептические и дезинфицирующие средства

Эти ЛС не обладают избирательностью действия, в соответствующих концентрациях губительно влияют на большинство микроорганизмов. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, обеззараживания медицинских инструментов, белья, выделений больного и т.п.

Антисептики должны обладать высокой активностью, низкой токсичностью, быть клинически стойкими, не должны оказывать местного раздражающего и отрицательного резорбтивного действия.

Провести резкую границу между антисептиками и дезинфектантами не всегда возможно, так как многие вещества в определенных концентрациях используют как антисептики, а в более высоких — с целью дезинфекции.

Галогенсодержащие соединения. К данной группе антисептиков относятся соединения хлора и йода.

Хлоргексидина биглюконат оказывает противомикробное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов. Применяют в виде 0,05% раствора для промывания полостей тела, глаз, для обработки рук.

При длительном наружном применении ЛС возможны зуд, сухость кожных покровов.

Хлоргексидин входит в состав таблеток *«Гексорал табс»*, *«Ангисептин»*, пастилок *«Анзибел»* для лечения заболеваний полости рта и горла, зубного геля *«Метродент»*, вагинальных суппозиториев *«Гексикон»*, *«Депантол»*, *«Гексосепт»*, *«Пантесепт»*, крема *«Защитник»*, раствора *«Цитеал»* для наружного применения.

К хлорсодержащим ЛС относятся также *хлормикс*, *хлорапин*, *хлордез*, *хлороцид* в таблетках и гранулах, используемые для обеззараживания воды, дезинфекции оборудования.

Раствор йода спиртовой (*настойка йода*) содержит активный йод. Широко применяется как антисептик в виде 5% растворов для обработки операционного поля, рук хирурга, краев ран. Это средство оказывает сильное раздражающее действие на кожу и может вызвать ожоги. Для комплексного лечения грибковых заболеваний используется *10% раствор йода*.

Йодоформ — органическое соединение йода, обладающее способностью отщеплять активный йод. По антисептической активности значительно уступает *раствору йода*. Применяется в виде присыпок и мазей для лечения инфицированных ран и язв.

Йодинол — комплекс йода с поливиниловым спиртом. В виде 1% раствора применяется для лечения ран, ожогов, гнойно-воспалительных процессов кожи, при хроническом тонзиллите, гнойном отите. С этой целью используются *раствор Люголя*, спрей для горла *«Люголь»*, *«Люгс»* (*раствор йода в водном растворе калия йодида*). При применении ЛС йода возможны явления йодизма.

Повидон-йод (*йодовидон*, *бетадин*, *йокс*, *йодокар*, *рувидон*) – комплекс *йода* с *поливинилпирролидоном*. Выпускается в виде раствора, мази, крема, вагинальных суппозиториев, спрея. Содержит смягчающие компоненты. Обладает широким спектром антимикробного действия и применяется для лечения инфицированных ран, ожогов, воспалений влагалища, заболеваний полости рта и горла и др.

Соединения ароматического ряда. К этой группе ЛС относятся производные бензола.

Фенол является первым антисептиком, который был применен в хирургической практике. Его получают из продуктов перегонки каменного угля. Применяют в виде 3–5% растворов для дезинфекции помещений, инструментов, белья, выделений; в виде 0,1–0,5% растворов – для консервирования лекарственных веществ, сывороток и др.

Фенол оказывает на кожу и слизистые оболочки раздражающее и прижигающее действие, легко через них всасывается и в больших дозах может вызывать токсические резорбтивные явления: головокружение, слабость, расстройство дыхания, коллапс. При попадании концентрированных растворов *фенола* на кожу ее следует обработать спиртом.

Фенол входит в состав ЛС: *«Ферезол»* – для удаления бородавок, сухих мозолей, папиллом; спреи *Орасепт*, *Оросептин*, *Лорекс* – для лечения заболеваний горла.

Биклотимол (*гексаспрей*) – аэрозоль для местного лечения воспалительных и инфекционных заболеваний носоглотки и верхних дыхательных путей. Используется с 6 лет. *Биклотимол* (производное бифенолов) входит в состав таблеток для рассасывания *«Гексализ»*.

Ихтиол получают при перегонке сланцев. Обладает антисептическим и противовоспалительным действием. Представляет собой почти черную сиропообразную жидкость со своеобразным запахом. Применяется наружно в мазях (10–30%) при заболеваниях кожи (ожоги, экзема, рожистое воспаление и др.), артритах и других воспалительных заболеваниях.

Деготь березовый – продукт переработки коры березы. Содержит фенол, смолы и другие вещества. Оказывает дезинфицирующее, инсектицидное (вызывает гибель насекомых) и местнораздражающее действие.

Применяют наружно в виде 10–30% мазей и линиментов для лечения кожных заболеваний (экзема, лишай, чесотка и др.). Входит в состав *бальзамического линимента по А.В. Вишневскому* (для лечения ран и язв).

Соединения алифатического ряда. Из этой группы к антисептикам относятся некоторые соединения альдегидов и спиртов.

Раствор формальдегида (*формалин*) содержит 36,5–37,5% формальдегида. Оказывает сильное бактерицидное действие на вегетативные формы микроорганизмов и споры. Применяют в виде 0,5–1% растворов для обмывания кожи при повышенной потливости, для дезинфекции белья, посуды, металлического и неметаллического инструментария.

Формальдегид входит в состав раствора *«Формидрон»*, обладающий дезодорирующим действием. Применяется при повышенной потливости.

Спирт этиловый обладает выраженными противомикробными свойствами. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться *70% спиртом этиловым*, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 95% (*95% спирт этиловый* обладает вяжущим действием и применяется для лечения ожогов).

Полиспиртовые антисептики – *«Септоцид»*, *«Септоцид-Р»*, *«Септоцид-синерджи»* – содержат этиловый, пропиловый, изопропиловый спирты. Используются для обработки рук, операционного поля.

В состав пастилок для рассасывания *«Аджисепт»*, *«Лорисилс»* входит *2,4-дихлорбензиловый спирт*.

Окислители. К данной группе антисептиков относятся вещества, которые, разлагаясь, выделяют молекулярный или атомарный кислород. Благодаря этому они способны окислять белки протоплазмы микробных клеток, вызывая гибель микроорганизмов.

2,7–3,3% раствор пероксида водорода применяют для полосканий и смазываний при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек (стоматитах, ангине), для лечения гнойных ран, при ангине, гинекологических заболеваниях и др. Обладает дезодорирующим и депигментирующим действием.

При нанесении *растворов пероксида водорода* на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность под влиянием фермента каталазы пероксид водорода разлагается с образованием молекулярного кислорода, который, выделяясь в виде пузырьков, способствует механическому очищению ран, язв, полостей от

инфекции и гноя. Кроме того, *пероксид водорода* способствует остановке кровотечений.

Используются также *6% раствор пероксида водорода* для обработки инструментов. Входит в состав дезинфектантов *Пероксин*, *Сандим Д*, *Сандим-нук*, которые применяются для дезинфекции оборудования, поверхностей.

Калия перманганат по сравнению с *пероксида водородом* оказывает более выраженное противомикробное действие за счет отщепления атомарного кислорода.

Кроме того, растворы *калия перманганата* обладают дезодорирующими, вяжущими и прижигающими свойствами. Используются 0,1–0,5% растворы для полоскания горла, промывания ран, спринцевания в гинекологической и урологической практике. Для смазывания язвенных и ожоговых поверхностей применяется 2–5% растворы. Для промывания желудка при отравлениях морфином, фосфором и другими используется *0,05% раствор калия перманганата*.

Красители. Красители являются ЛС с относительно невысокой токсичностью для человека, что позволяет в ряде случаев назначать их внутрь. В белковой среде (гной, кровь) противомикробное действие красителей резко ослабевает.

Бриллиантовый зеленый является наиболее активным антисептиком из числа красителей. Применяют наружно в виде 1–2% спиртового раствора или водного раствора для обработки ссадин, царапин, при пиодермиях (гнойничковые заболевания кожи), блефаритах (воспаление век) и других поражениях кожи.

Метиленовый синий является менее активным ЛС по сравнению с *бриллиантовым зеленым*. Он используется наружно в виде 1–3% спиртовых растворов при ожогах и гнойничковых заболеваниях кожи. При отравлениях некоторыми ядами (синильная кислота, сероводород, нитриты) *растворы метиленового синего* вводят в вену. Его действие основано на способности переводить гемоглобин крови в метгемоглобин, который связывает цианиды.

Кислоты. Многие кислоты оказывают противомикробное действие путем гидролиза белков протоплазмы микроорганизмов. Однако большинство их невозможно использовать в качестве антисептиков из-за выраженного раздражающего действия. Поэтому лишь некоторые из них, оказывающие слабое раздражающее действие на ткани, применяются как антисептики.

Кислота борная обладает противомикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, в том числе к синегнойной палочке. Применяется 2–4% водные растворы для орошения ран и гнойных полостей, полоскания ротовой полости, промывания глаз, при отитах; в виде 5–10% мази и присыпок – при воспалительных заболеваниях кожи. Раствор *кислоты борной 2%* входит в состав глазных капель с *сульфатом цинка*, ушных капель *«Отидеп»*, мази *«Бороментол»*, мази для ног *«Паста Теймурова»*.

Кислота салициловая оказывает противомикробное, отвлекающее, раздражающее и кератолитическое действие. Применяется при кожных заболеваниях и для обработки инфицированных ран в виде присыпок (2–5%), мазей, паст и спиртовых растворов (1–10%), комбинированных мазей с *бетаметазоном «Бетасалик»*, *«Бетасалицилик»*, мозольного пластыря *«Салипод»*.

Нитрофураны. Антисептики, относящиеся к производным нитрофурана, характеризуются высокой противомикробной активностью и относительно малой токсичностью для человека.

Фурацилин обладает широким спектром действия. Наружно *фурацилин* применяют в виде растворов 1 : 5000, 0,2% мази для лечения гнойных ран, язв, ожогов, пролежней; для промывания полостей тела при гнойно-воспалительных процессах в них; для полоскания рта и горла при стоматитах, ангине, при конъюнктивитах в виде глазных капель и многих других заболеваниях. Внутрь иногда назначают при бактериальной дизентерии.

Фурагин растворимый (*фурасол*) применяется для полоскания полости рта, лечения гнойных ран, ожогов и др. Выпускается в порошке для приготовления раствора.

Детергенты. Детергенты – ПАВ, которые способны изменять поверхностное натяжение воды, тем самым очищая кожу и различные предметы от жира, инородных частиц, микроорганизмов, т.е. вещества, обладающие моющими свойствами. Кроме того, они изменяют проницаемость клеточных мембран микроорганизмов, нарушают транспорт веществ через оболочку микробной клетки.

Мирамистин (*септомирин*, *мирасол*, *мирасептин*, *мирросепт*) – антисептик группы катионных детергентов. Применяется в виде 0,01% раствора и спрея для наружного применения, 0,2% геля для лечения ран, ожогов, воспалительных заболеваний женских половых органов, уретритов, простатитов, хламидиоза и других ИППП, грибковых поражений кожи.

Соли тяжелых металлов. Соли тяжелых металлов оказывают местное действие на ткани: вяжущее, раздражающее, прижигающее. Оно зависит от способности ионов металлов при взаимодействии с белками образовывать альбуминаты. Если происходит коагуляция белков в самых поверхностных слоях ткани, то ткань уплотняется, образуется пленка – вяжущее действие. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Если свертывание белков охватывает большое число клеток и вызывает их гибель (некроз), то проявляется необратимое прижигающее действие.

Как антисептик применяется *нитрат серебра* (*ляпис*). В небольших концентрациях (1–2%) оказывает вяжущее и противовоспалительное действие, а в высоких концентрациях (5% и более) – прижигающее. Применяется для лечения кожных язв, эрозий, трещин, в офтальмологии при конъюнктивитах, бленнорее, для промываний мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, а также для прижигания бородавок, избыточных грануляций.

Протаргол и *колларгол* – недиссоциирующие соединения серебра. Прижигающего действия на ткани не оказывают. Их растворы применяют для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря (1–3% растворы), при бленнорее, блефаритах, конъюнктивитах (1–3% растворы), для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, при ринитах (1–5% раствор). *Протаргол* (*витаргол*, *проталор*) выпускается в виде назальных капель и спрея.

Выпускается спрей для горла *«Аргентокеа НаноЛАР»*, спрей для носа *«Аргентокеа Нанорин»*, в состав которых входит наноколлоид серебра.

При острых отравлениях солями тяжелых металлов при попадании яда внутрь возникают острые боли в животе, рвота, понос с примесью слизи и крови, головные боли, металлический привкус и чувство жжения во рту. Помощь при отравлении заключается в промывании желудка водой с активированным углем, назначении солевых слабительных, для обезвреживания яда в мышцу или под кожу вводится *5% раствор унитиола*.

Четвертичные аммониевые соединения. *Бензалкония хлорид* и *цетилпиридиния хлорид* относятся к четвертичным аммониевым соединениям. Обладают широкой антимикробной активностью, прежде всего в отношении грамположительных

бактерий. Обладают также противогрибковым и противовирусным действием. *Цетилпиридиния хлорид* входит в состав пастилок, таблеток *Хальсет*, *Лорсепт* для лечения заболеваний горла. *Бензалкония хлорид* обладает также спермицидным действием и входит в состав контрацептивов местного действия: *«Фарматекс»*, *«Эротекс»*.

Четвертичным аммониевым соединением является *деквалиния хлорид*, у которого определена противомикробная активность в отношении микроорганизмов, грибков и вирусов. Входит в состав комбинированных таблеток для рассасывания *«Эфизол»*, *«Лизак»*, *«Деквадол»*, *«Ларитилен»*.

Растительные антисептики. Антисептическими свойствами обладает ряд ЛС растительного происхождения*: настойка эвкалипта*, *хлорофиллипт* из листьев эвкалипта, который выпускается в виде спрея, спиртовых и масляных растворов; *настойка календулы* и *мазь «Календула»*; пастилки для рассасывания, содержащие экстракт *шалфея*, *эвкалипта*. Растворы *«Ротокан»*, *«Диаротокан плюс»*, *«Ротатит»*, *«Ротатит плюс»*, спреи *«Миррамил»*, *«Фарингоспрей»*, *«Фитоспрей»*, *«Пеларго»*, пастилки *«Доктор МОМ»*, *«Линкас»*, *«Ларинал»* – комбинированные препараты, содержащие экстракты ромашки, календулы, тысячелистника, шалфея и других растений.

Другие антисептики. Из ЛС животного происхождения широко применяются настойка и таблетки прополиса (*проподез*, *пропосол*) для лечения заболеваний горла.

Таблетки *амбазон* (*фарингосепт*), *декаметоксин* (*септефрил*), комбинированные спреи для полости рта и горла *«Ингалипт», «Каметон», «Камефлю»* применяют для профилактики и лечения острых инфекций (ангины, тонзиллиты, стоматиты). Возможны аллергические рекции.

Бензидамин (*оро спрей*, *зипелор*, *тантум верде*) – спреи и раствор для горла. Обладает антисептическим, противовоспалительным, регенерирующим действием. Входит в состав пастилок и спрея для горла *«Септолете Тотал»*, *«Септофорт тотал»*, *«Септангин»*, *«Лорсепт интенсив»* в сочетании с *цетилпиридинием*.

«Хепилор» – комбинированный спрей и раствор для ротовой полости, содержащий *гексетидин*. Обладает антибактериальной, противовоспалительной, обезболивающей активностью. Гексетидин выпускается в виде спреев для горла *«Стопангин»*, *«Гексорал аэрозоль»*.

Комбинированные дезинфектанты многофункционального применения. Эти ЛС производятся на основе четвертичных аммониевых соединений, полигексаметиленгуанидина, альдегидов, органических кислот, алкоголей. *Полидез*, *дескоцид*, *КДИ*, *КДП*, *гексадекон*, *славин*, *би-2*, *изодез форте*, *крышталин дезамин* обладают дезинфицирующим, антикоррозионным, дезодорирующим свойствами. Их применяют для различных видов дезинфекции (табл. 37).

Таблица 37. **Формы выпуска и способы применения антисептических ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Хлоргексидина биглюконат (*Chlorhexidini bigluconas*)	Флаконы 0,05% раствор – 100 мл, 4%; 5%; 20% раствор – 300 мл; 500 мл	0,02–0,05% растворы для промывания полостей, глаз, ран; 0,5–1% растворы для обработки рук, инструментов
«Ангисептин» (*«Angiseptinum»*)	Официнальные таблетки	По 1 таблетке каждые 2–4 ч до полного рассасывания во рту
Раствор йода спиртовой (*Sol. Iodi spirituosa*)	Флаконы 5% раствор – 10 мл. Ампулы 5% раствор – 1 мл	Для обработки операционного поля, краев ран
Йодинол (*Iodinolum*)	Флаконы 100 мл	Для лечения ран, язв, ожогов. Для промывания миндалин
Раствор пероксида водорода (*Sol. Hydrogenii peroxydi diluta*)	Официнальный 3% раствор во флаконе	Наружно для обработки кожи, ран и др.
Калия перманганат (*Kalii permanganas*)	Порошок	0,1–0,5% раствор для промывания ран, 0,01–0,05% раствор для полоскания рта и промывания полостей; при отравлениях для промывания желудка; 2–5% раствор для смазывания ожогов, язв
Бриллиантовый зеленый (*Viride nitens*)	Флаконы 1%; 2% спиртовой раствор – 10 мл; 15 мл	На пораженные участки кожи и слизистых
Кислота борная (*Acidum boricum*)	Порошок Флаконы 3% спиртовой раствор – 10 мл	Наружно в присыпках, мазях Капли в ухо (3–5 капель 2–3 раза в сутки)

Окончание табл. 37

1	2	3
Кислота салициловая (*Acidum salicylicum*)	Порошок. Флаконы 1% спиртовой раствор – 40 мл	Наружно для нанесения на кожу
Фурацилин (*Furacilinum*)	Порошок. Таблетки 0,1	0,02% растворы для промываний, полосканий
Протаргол (*Protargolum*)	Порошок	1–3% растворы для промываний; 1–5% растворы для смазывания слизистых оболочек
Мирамистин (*Miramistinum*)	Флаконы 0,01% раствор – 100 мл	На ожоговую или раневую поверхность. По 2–3 мл в уретру
Хлорофиллипт (*Chlorophylliptum*)	Флаконы 1% спиртовой раствор – 100 мл. Флаконы 2% масляный раствора – 20 мл Спрей	Наружно для промываний, полосканий Для орошения полости рта

Контрольные вопросы и задания

1. На чем основан механизм действия галогенсодержащих антисептических средств?
2. Для чего применяют *спиртовой раствор йода*?
3. Каков механизм противомикробного действия окислителей?
4. Укажите антисептики, относящиеся к красителям?
5. В каких случаях применяют *раствор фурацилина*?
6. Какие антисептические средства можно использовать для обработки рук хирурга?
7. Назовите растительные антисептики.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. *Настойка йода* оказывает действие:

а) противомикробное;
б) противогрибковое;
в) прижигающее;
г) обволакивающее;
д) анестезирующее.

2. *Калия перманганат*:

а) является окислителем;
б) оказывает вяжущее действие;
в) активируется под действием каталазы;
г) отщепляет молекулярный кислород;
д) оказывает прижигающее действие.

3. *Хлоргексидин*:

а) является красителем;
б) применяется в виде 20% раствора;
в) применяется в виде 0,5% раствора;
г) дезинфицирует операционное поле;
д) применяется при конъюнктивитах.

4. К антисептикам алифатического ряда относятся:

а) *спирт этиловый*;
б) *раствор формальдегида*;
в) *цинка сульфат*;
г) *деготь березовый*.

5. При микробном конъюнктивите можно назначить:

а) *хлоргексидин*;
б) *лорсепт*;
в) *цинка сульфат*;
г) *протаргол*.

Химиотерапевтические средства

Лечение инфекционных, паразитарных и вирусных заболеваний проводится химическими веществами, избирательно действующими на патогенные микроорганизмы, вирусы, простейшие и гельминты, и называется химиотерапией. Все ***химиотерапевтические средства*** подразделяются на антибактериальные, противопаразитарные, противовирусные, противотуберкулезные, противогрибковые, противобластомные и др.

Основоположником химиотерапии является немецкий ученый П. Эрлих. Он первым в 1907 г. синтезировал ряд соединений мышьяка и доказал их избирательное действие на возбудителя сифилиса. Важными этапами в развитии химиотерапии были открытие сульфаниламидных ЛС – в 30-е гг., антибиотиков – в 40-е гг.

Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, так как при его проведении необходимо учитывать взаимодействие не двух, а трех факторов: ЛС, возбудитель заболевания и больной. Химиотерапевтические средства

устраняют причину заболевания, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.

Для эффективного и в то же время безопасного лечения инфекционных и паразитарных болезней следует учитывать следующие *основные принципы антибактериальной терапии*.

- При химиотерапии необходимо пользоваться тем ЛС, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни. Поэтому прежде всего следует установить точный диагноз и чувствительность возбудителя к ЛС. Учитываются особенности больного, локализация инфекции, симптомы заболевания и данные лабораторных исследований.
- Лечение необходимо начинать как можно раньше после начала заболевания. Нельзя начинать лечение заболевания с резервных антибиотиков.
- Если возбудитель чувствителен ко многим антимикробным средствам, то выбор ЛС основывается на *сравнительной оценке токсичности ЛС*, особенностей фармакокинетики (возраст, функция почек и печени) и фармакодинамики (проникновение ЛС в очаги поражения и его активность в них). ЛС, обладающие выраженным нежелательное действием, применяют только тогда, когда у них есть преимущества по сравнению с менее токсичными ЛС.
- Лечение начинают и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервалы между введениями, чтобы не возникло устойчивости микроорганизмов к ЛС. Нельзя назначать антибиотики в дозах ниже терапевтических.
- При выборе антибиотика следует учитывать особенности его фармакокинетики (проникновение в различные органы, ткани, среды, через плаценту, в грудное молоко, скорость элиминации и др.), нежелательные реакции и противопоказания.
- Необходимо знать разовые и суточные дозы антибиотиков, кратность введения, а также сроки лечения антибактериальными средствами при различных локализациях инфекции.
- Большинство инфекций поддается лечению одним ЛС, но в ряде случаев рекомендуется комбинированная антимикробная терапия: когда возбудитель неизвестен или чувствительность возбудителя к антимикробным средствам варьирует, для достижения синергизма, при тяжелых и смешанных инфекциях, для уменьшения токсичности ЛС, так как в комбинациях берутся более низкие дозы каждого ЛС, и в некоторых других случаях.

➢ Лечение острой неосложненной инфекции должно проводиться до *5–7 суток нормальной температуры* и улучшения состояния. При локализованных инфекционных процессах, при сепсисе необходима более длительная терапия.

➢ Если через 1–2 дня от начала лечения в случае применения бактерицидных антибиотиков и через 3–4 дня в случае назначения бактериостатических антибиотиков нет улучшения состояния, то их необходимо отменить.

➢ Отменять ЛС после окончания лечения необходимо одномоментно, чтобы не возникало резистентных штаммов возбудителя.

Часто развивается *устойчивость* (*резистентность*) микроорганизмов к антибиотикам. Устойчивые микробы появляются и размножаются вследствие бесконтрольного и бездумного обращения с антибиотиками. Антибиотики производятся в невероятных количествах и стоят на первом месте среди всех других ЛС по реализации из аптек и использованию населением.

Основные механизмы, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, могут быть следующие:

• микробы начинают вырабатывать ферменты, которые разрушают антибиотики, например β-лактамазы, разрушающие пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики;

• изменяется проницаемость цитоплазматической мембраны микробов для антибиотиков (тетрациклинов, аминогликозидов, β-лактамов), и ЛС уже не могут проникать внутрь клетки и оказывать свое действие;

• у микроорганизмов изменяется структура определенных участков рибосом, белков или ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики, что приводит к утрате эффекта (аминогликозиды, макролиды).

Возможны и другие механизмы, а также сочетание у одного микроба разных способов реализации устойчивости к антибиотикам.

Преодолеть устойчивость позволяет комбинированное применение антибиотиков, сочетание антибиотиков группы β-лактамов с веществами, ингибирующими β-лактамазы. Разработан и ряд организационных мер, предупреждающих быстрое развитие устойчивости: запрет на применение антибиотиков без достаточных оснований, строжайшее соблюдение асептики (режима), чтобы ограничить распространение резистентных штаммов по больнице, и др. Один из радикальных путей преодоления резистентности микробов состоит в

постоянном поиске новых полусинтетических и полностью синтетических ЛС.

В качестве лечебных мероприятий должны включаться средства, активизирующие защитные силы организма, – витамины, адаптогены, иммуностимуляторы. Необходимо также принимать меры по устранению или ослаблению нежелательного действия химиотерапевтических ЛС.

Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками, можно разделить на три группы.

- Осложнения, связанные с прямым отрицательным воздействием на организм человека. Они обусловлены химическим строением ЛС и их способностью поражать отдельные органы. Их степень зависит от дозы и частоты применения. Например, нефротоксичностью обладают аминогликозиды, полимиксины, угнетают кроветворение – левомицетины и т.д.
- Общие (неспецифические) осложнения. Они чаще всего проявляются в виде аллергических реакций разной формы и тяжести. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются при лечении пенициллинами, особенно у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.
- Осложнения, связанные с противомикробным действием антибиотиков. При длительном назначении антибиотиков внутрь подавляется нормальная микрофлора кишечника, нарушается синтез некоторых витаминов, угнетается иммунитет. Кроме того, при гибели чувствительной к антибиотику кишечной палочки создаются благоприятные условия для размножения других микроорганизмов, устойчивых к антибиотику, например золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов типа *Candida*. Нарушение нормального баланса микрофлоры называется *дисбактериозом* (*дисбиозом*). В условиях дисбактериоза грибы, которые обычно являются сапрофитами, приобретают патогенные свойства и вызывают поражение слизистой оболочки кишечника и других органов. Возникают кандидамикозы. Для профилактики и лечения кандидамикозов используются специальные противомикробные средства (*нистатин* и др.).

Для профилактики и лечения дисбактериозов применяются *пробиотики*. Они представляют собой высушенные ЛС микроорганизмов кишечной флоры человека. Попадая в кишечник, микроорганизмы оживают и создают нормальную микрофлору, подавляя рост патогенных микроорганизмов. Их выпускают в виде сухих микробных масс во флаконах, ампулах, капсулах,

таблетках, пакетах для перорального применения: *бифидумбактерин*, *хилак форте*, *лактобактерин*, *линекс*, *биофлор*, *бактисубтил*, *энтерожермина* и др. (см.: «Противодиарейные средства»). Их принимают за 20–30 мин до еды при дисбактериозах, кишечных инфекциях, колитах, энтероколитах.

Антибиотики

Антибиотики – соединения микробного, растительного, животного и синтетического происхождения, способные избирательно подавлять рост, развитие и размножение микроорганизмов.

Термин «антибиотики» появился в 1942 г. и происходит от слова «антибиоз» – антагонизм между микроорганизмами. Одни микроорганизмы подавляют жизнедеятельность других с помощью выделяемых специфических веществ – антибиотиков.

В 1929 г. микробиолог А. Флеминг опубликовал сообщение о том, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культуральная жидкость этой плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А. Флемингом *пенициллином*. В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили пенициллин в чистом виде. В 1942 г. З.В. Ермоловой был получен первый отечественный пенициллин (крустозин). В настоящее время имеется несколько тысяч антибиотических веществ.

Антибиотики классифицируются по трем основным признакам: химическому строению, механизму и спектру действия.

По *химической структуре* антибиотики делятся на β-лактамные, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины и др.

По *типу противомикробного действия* (табл. 38) выделяются антибиотики с бактерицидным типом действия, приводящим к гибели микроорганизмов (β-лактамные, полимиксины, гликопептиды), и бактериостатическим типом действия, приводящим к торможению роста и размножения микроорганизмов (макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфениколы).

Антибиотики, которые являются наиболее эффективными при данной инфекции, к которым наиболее чувствителен возбудитель, называются *основными*, или *антибиотиками выбора* (β-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины). Антибиотики *резерва* (макролиды, линкозамиды) применяются в тех случаях, когда основные антибиотики неэффективны, при возникновении устойчивости микроорганизмов или при непереносимости основных антибиотиков (рис. 57).

Таблица 38. **Механизм противомикробного действия антибиотиков**

Механизм противомикробного действия	Группа антибиотиков
Нарушение синтеза микробной стенки	А – β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) Гликопептиды
Нарушение функции цитоплазматической мембраны	Б – Полипептиды Полиены (противогрибковые)
Нарушение синтеза белка на уровне рибосом	Г – Аминогликозиды Тетрациклины Хлорамфениколы Макролиды Линкозамиды
Нарушение синтеза нуклеиновых кислот	В – Рифамицины Гризеофульвин Хинолоны

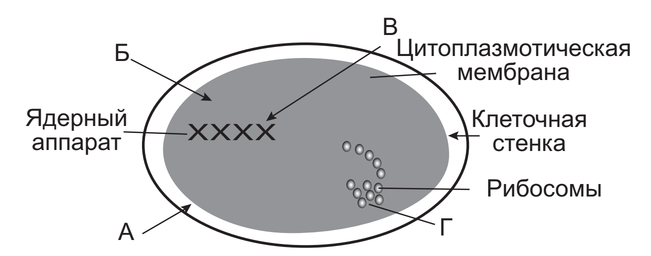


Рис. 57. Классификация антибиотиков по механизму действия

Бактерицидные антибиотики

β-Лактамные антибиотики

Представляют собой соединения β-лактамной структуры с бактерицидным типом действия. β-Лактамные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов. В своей структуре они имеют β-лактамное кольцо (рис. 58).

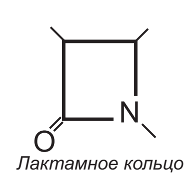


Рис. 58. β-Лактамное кольцо

β-Лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β-лактамного кольца бактериальными ферментами (β-лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

Пенициллины

В настоящее время группа пенициллина представлена большим количеством ЛС. Различают биосинтетические и полусинтетические пенициллины.

Биосинтетические (природные) пенициллины. Продуцируются некоторыми штаммами зеленой плесени рода *Penicillum*. Все они сходны по химическому строению. Основой их молекулы являются 6-аминопенициллановая кислота, которая может быть выделена из культуральной жидкости в кристаллическом виде.

Механизм действия пенициллинов связан с их специфической способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов (бактерицидное действие), находящихся в фазе роста или деления, вызывать лизис бактерий. На покоящийся микроб пенициллины не действуют.

Спектр действия биосинтетических пенициллинов: все кокки, возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, дифтерии, спирохеты, лептоспиры (т.е. в основном на грамположительные микроорганизмы).

Пенициллины проникают во все органы и ткани (за исключением костей и мозга). Выводятся с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению: для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к нему возбудителями ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, рожистого воспаления, инфекций мочевыводящих путей и др.

Нежелательные реакции: в настоящее время ЛС пенициллина считаются наименее токсичными антибиотиками, однако в ряде случаев могут вызвать нежелательные реакции: головную боль, повышение температуры тела, крапивницу, бронхоспазм и другие аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока.

Противопоказания: повышенная чувствительность и аллергические заболевания.

В качестве ЛС природных пенициллинов используются различные соли *бензилпенициллина*. Их назначают только парентерально, так как в кислой среде желудка они разрушаются.

Бензилпенициллина натриевая соль хорошо растворима в воде, вводят ее в основном в мышцу, растворив в *изотоническом растворе хлорида натрия*. Внутримышечные инъекции ЛС необходимо производить через каждые 4–6 ч. При тяжелых септических состояниях растворы вводят в вену, а при менингитах – под оболочку спинного мозга.

Бензилпенициллина калиевая соль также вводится 4–6 раз в сутки, но ее нельзя вводить в вену и эндолюмбально, так как может вызвать судороги и нарушение сердечной деятельности.

Бензилпенициллина прокаиновая соль отличается меньшей растворимостью в воде и более длительным (до 12–18 ч) действием. ЛС образует с водой суспензию и вводится только в мышцу.

К ЛС бензилпенициллина пролонгированного действия относятся производные *бензатинпенициллина*. Они содержат растворимые (*натриевую* и *калиевую*) и нерастворимые (*новокаиновую*) *соли бензилпенициллина*.

Бициллин-1 оказывает противомикробное действие в течение 7–14 дней, действие его начинается через 1–2 дня после введения.

Бициллин-3 оказывает действие в течение 4–7 дней, а *Бициллин-5* – до 4 недель.

Бициллины с водой образуют суспензии, и назначают их только в мышцу. Их применяют в том случае, когда необходимо длительное лечение сифилиса, для профилактики обострений ревматизма и др.

Полусинтетические пенициллины. Их получают на основе 6-аминопенициллановой кислоты путем замещения водорода аминной группы различными радикалами. Обладают основными свойствами бензилпенициллинов, но являются более устойчивыми к β-лактамазе, кислотоустойчивыми и имеют более широкий спектр действия (кроме возбудителей, в отношении которых активны природные пенициллины). Некоторые ЛС оказывают губительное влияние на ряд грамотрицательных микроорганизмов (шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, протей и др.).

Оксациллин активен только в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно стафилококков, не активен в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, вирусов, грибов. Устойчив к β-лактамазе. Применяют 4–6 раз в сутки внутрь, в мышцу, вену.

Ампициллин – антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и грамотрицательных микроорганизмов. *Ампициллин* разрушается под действием β-лактамазы. Применяют внутрь, инъекционно. Кратность применения – 4–6 раз в сутки.

Амоксициллин (*флемоксин*, *оспамокс*, *амоксикар*, *амокси*, *амосин*) обладает, как и *ампициллин*, широким спектром антимикробного действия, но разрушается β-лактамазой. Кислотоустойчив, эффективен при пероральном приеме. Назначают 2–3 раза в сутки в зависимости от дозы. Показания к применению: бронхит, пневмония, синусит, отит, ангина, пиелонефрит, гонорея и др. Переносится хорошо.

Клавулановая кислота, *сульбактам* и *тазобактам* являются β-лактамными соединениями с низкой антибактериальной активностью, но высоким сродством к большей части β-лактамаз, с которыми они вступают в необратимую связь. При назначении в сочетании с *амоксициллином* и *ампициллином клавулановая кислота* и *сульбактам*, перехватывая β-лактамазы, защищают тем самым антибиотики от разрушения.

«Амоксиклав», *«Аугмеклав»*, *«Амоксикар плюс»*, *«Ферментин БД»*, *«Амклав»*, *«Аугментин»*, *«Аугмента»*, *«Флемоклав»* содержат *амоксициллин* и *клавулановую кислоту*, *«Сультасин»* содержит *ампициллин* и *сульбактам*. Они показаны при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивость которых к *амоксициллину* и *ампициллину* вызвана их β-лактамазной активностью.

Карбенициллина динатриевая соль (*карбенициллин*) – антибиотик широкого спектра действия. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки, некоторых анаэробных микроорганизмов. Применяют при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, синегнойной палочкой, при смешанных инфекциях. Кратность введения – 4 раза в сутки. Таким же действием обладает антибиотик *пиперациллин*. Комбинация *пиперациллина* с *тазобактамом* выпускается в виде ЛС *«Пирабактам»*.

Цефалоспорины

Цефалоспорины – полусинтетические антибиотики, являющиеся производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты, которая сходна с основой структуры антибиотиков-пенициллинов – 6-аминопенициллановой кислотой. В отличие от большинства пенициллинов цефалоспорины устойчивы в кислой среде и к пенициллиназе.

Механизм противомикробного действия такой же, как и у пенициллинов: ингибирование синтеза клеточной стенки возбудителей, находящихся в фазе роста и деления. Обладают широким спектром действия, превосходят пенициллины по антибактериальной активности, характеризуются низкой токсичностью. Хорошо всасываются из ЖКТ, в организме распределяются относительно равномерно.

Существует четыре поколения цефалоспоринов.

Цефалоспорины 1-го поколения являются антибиотиками широкого спектра действия, более активны в отношении грамположительных стафилококков, стрептококков, в том числе штаммов, образующих пенициллиназу, а также умеренно подавляют кишечную палочку, протей. Разрушаются β-лактамазой, не проникают через ГЭБ.

Цефалексин – ЛС для перорального приема. Хорошо всасывается в ЖКТ. Применяют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, отитах, остеомиелитах, гонорее. Кратность приема – 2–3 раза в сутки.

Цефазолин – ЛС для парентерального применения при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, кожи, костей, суставов, раневых инфекциях, сифилисе, гонорее и др. Кратность введения – 2–3 раза в сутки.

Цефалоспорины 2-го поколения обладают широким спектром антимикробного действия. Практически не уступают антибиотикам 1-го поколения по влиянию на грамположительные кокки, они несколько превосходят их по активности в отношении грамотрицательных возбудителей, в том числе и устойчивых к пенициллинам. К ним устойчивы энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов. Частично разрушаются β-лактамазой, почти не проникают через ГЭБ.

Цефуроксим (*селецеф*, *цефурокс*, *зиннат*, *мегасеф*) – ЛС для перорального применения широкого спектра действия. Проникает через ГЭБ. Применяется при сепсисе, менингите, эндокардите, инфекциях костей, суставов, инфекциях, мочевыводящих путей и др. Кратность приема – 2 раза в сутки.

К цефалоспоринам 2-го поколения относятся также *цефпрозил* (*префикс*) и др. Выпускаются в разных лекарственных формах.

Цефалоспорины 3-го поколения обладают широким спектром действия, более активны в отношении грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Обладают вы-

сокой активностью против синегнойной палочки. Проникают через ГЭБ, поэтому можно назначать при менингите. Практически не разрушаются β-лактамазой.

Цефотаксим (*биотаксим*), *цефоперазон*, *цефтриаксон* (*биотраксон, цефамед*), *цефтазидим* – ЛС для парентерального введения. Применяются при тяжелых инфекциях в мышцу или в вену. Кратность введения 1–2 раза в сутки.

Для перорального приема выпускаются *цефиксим* (*цефорал*, *супракс*), *цефподоксим* (*сефпотек*), *цефдинир* (*адицеф*, *риницеф*) в виде таблеток, капсул, порошка для приготовления суспензии внутрь. Применяются в лечении бронхитов, отитов, гонореи, инфекций мочевых путей и других заболеваний тяжелого течения (табл. 39).

Таблица 39. **Смещение спектра активности цефалоспоринов по поколениям**

Поколения / Флора	1-е	2-е	3-е	4-е
Грамположительная	++++	++	++	++
Грамотрицательная	+	+++	+++	++++
Анаэробы	–	–\+	+	++

Примечание. «++++» – высокая активность; «+++» – умеренная активность; «++» – слабая активность; «–» – не действуют; «–/+» – смешанная активность.

Цефалоспорины 4-го поколения – *цефепим* (*максипим*) – обладают широким спектром действия в отношении аэробных и анаэробных бактерий. Устойчивы к β-лактамазе, проникают через ГЭБ. Применяются инъекционно при тяжелых смешанных инфекциях 1 раз в сутки.

Нежелательные реакции: нефротоксичность, тошнота, рвота, аллергические реакции, изменение картины крови. ЛС не рекомендуется разводить на *растворе новокаина*. Все цефалоспорины противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, нарушении функции почек. Нельзя сочетать с диуретиками, аминогликозидами.

Карбапенемы

Карбапенемы – новая группа β-лактамных антибиотиков, по химическому строению отличающихся от пенициллинов и цефалоспоринов. Обладают необычайно широким спектром

действия, бактерицидным типом действия, активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных возбудителей. Не разрушаются β-лактамазой.

Карбапенемы 1-го поколения. *Имипенем* – полусинтетический антибиотик, являющийся производным *тиенамицина*. Из ЖКТ не всасывается, вводится инъекционно. Влияет на все устойчивые штаммы микроорганизмов, более активен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Имипенем инактивируется в почках. Возникающие при этом метаболиты нефротоксичны, поэтому его комбинируют с ингибитором почечных пептидаз *циластатином*, который препятствует гидролизу *имипенема* и снижает его нефротоксичность. Такая комбинация выпускается в виде ЛС *Тиенам*, *Имицинем*, *Цилапенем* для инъекций. *Имипенем* обладает рядом свойств, выгодно отличающих его от других β-лактамных антибиотиков: низкая частота устойчивости микроорганизмов, отсутствие угнетения иммунитета и др.

Тиенам эффективен для монотерапии полимикробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций. Его можно назначать даже детям первого года жизни. Применяется при тяжелых инфекциях различной локализации: при пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе, а также в случае обострения хронического бактериального бронхита, при инфекциях мочевыводящих путей, кожи 2–3 раза в сутки.

Нежелательные реакции: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, может быть почечная недостаточность. При введении в вену возможны судороги.

Карбапенемы 2-го поколения: *меропенем* (*меронем*, *боринем*), *дорипенем* (*доренем*). По механизму действия аналогичны *имипенему*, но проявляют бóльшую активность в отношении грамотрицательных микробов. Отличаются значительной устойчивостью к почечным пептидазам. Хорошо проникают в ткани. Реже вызывают судороги. Вводятся инъекционно 1–2 раза в сутки.

Монобактамы

Монобактамы – синтетические моноциклические β-лактамные антибиотики. *Азтреонам* эффективен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей. На грампо-

ложительные бактерии и анаэробны не действует. Проявляет бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов, устойчив к β-лактамазе. Выводится с мочой. Применяют при инфекциях мочевыводящего тракта, дыхательных путей, кожи и др. Возможны диспептические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль, редко – гепатотоксическое действие.

Гликопептиды

Ванкомицин, *тейкопланин* относятся к группе гликопептидов. Являются антибиотиками с бактерицидным действием (нарушают синтез клеточной стенки бактерий) и узким противомикробным спектром: активны в отношении грамположительных микроорганизмов, главным образом кокков. Из пищеварительного тракта всасываются плохо. Применяют только инъекционно при тяжелых заболеваниях различных органов в основном в условиях стационара. Проникают через ГЭБ, поэтому применяются при менингите. Используют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к *пенициллину*, в условиях стационара. При быстром введении ванкомицина может возникать синдром красного человека (озноб, лихорадка, гиперемия верхней половины туловища и лица).

Нежелательные реакции: ототоксичность, нефротоксичность, угнетение кроветворения, флебиты.

Полипептиды

Полипептиды оказывают бактерицидное действие, связанное с нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки. Происходит лизис микроорганизмов.

К группе полипептидов относятся ***полимиксины***. Антимикробное действие полимиксинов выражено преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов: синегнойной палочки, возбудителей кишечных инфекций (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл). Не влияют на протей, грамположительные бактерии, микобактерии и грибы. При назначении через рот и местно практически не всасываются. Основная масса принятого внутрь ЛС выделяется в неизмененном виде с калом в концентрации, достаточной для проявления терапевтического эффекта при кишечных инфекциях.

Полимиксина В сульфат входит в состав вагинальных капсул *«Полижинакс»*, ушных капель *«Полидекса»*, *«Анауран»* спрея и капель для носа *«Полидекса с фенилэфрином», «Ринодекса с фенилэфрином»*.

Грамицидин (*граммидин*) применяется местно для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний рта и горла в виде таблеток для рассасывания.

Бацитрацин входит в состав комбинированных ЛС для наружного применения *«Банеоцин»* в виде порошка и мази (табл. 40).

Таблица 40. **Формы выпуска и способы применения бактерицидных антибиотиков**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы введения
1	2	3
Бензилпенициллина натриевая соль (*Benzylpenicillinum-natrium*)	Флаконы 250 000 ЕД; 500 000 ЕД; 1 000 000 ЕД сухого вещества	В мышцу (под кожу) каждые 4–6 ч; растворить в 4–5 мл *0,9% раствора натрия хлорида*. В вену 1–2 раза в сутки, растворить в 100–200 мл *0,9% раствора хлорида натрия*
Бензилпенициллин-прокаин (*Benzylpenicillinum-procainum*)	Флаконы 600 000 ЕД; 1 200 000 ЕД сухого вещества	В мышцу по 300 000–600 000 ЕД 3–4 раза в сутки. Содержимое флакона смешать с 2–4 мл воды для инъекций или *0,9% раствором натрия хлорида*
Бициллин-1 (*Bicillinum-1*)	Флаконы 300 000 ЕД; 600 000 ЕД; 1 200 000 ЕД; 2 400 000 ЕД сухого вещества	В мышцу 1 раз в неделю на *изотоническом растворе натрия хлорида* (4–5 мл) по 300 000; 600 000;1 200 000 ЕД
Бициллин-5 (*Bicillinum-5*)	Флаконы 1 500 000 ЕД сухого вещества	В мышцу 1 раз в месяц с 4–5 мл *изотонического раствора натрия хлорида*
Амоксициллин (*Amoxicillinum*)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5; 1,0 Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества	По 0,5–1,0 3 раза в сутки, по 1,0 2 раза в сутки В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Карбенициллин-натрий (*Carbenicillinum-dinatrium*)	Флаконы 1,0; 2,0 сухого вещества	В мышцу 4–6 раз в сутки; в вену

Окончание табл. 40

1	2	3
Амоксиклав (*Amoxyclavum*)	Таблетки 0,375; 0,625; 0,875; 1,0 Порошок для приготовления суспензии	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки Принимать 3 раза в день по возрасту по мерной ложке
Цефалексин (*Cefalexinum*)	Таблетки (капсулы) 0,25; 0,5 Порошок для приготовления суспензии	По 1–2 таблетки (капсулы) 3–4 раза в сутки Принимать 3 раза в день по возрасту по мерной ложке
Цефазолин (*Cefazolinum*)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу 2–3 раза в сутки на воде для инъекций. В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Цефуроксим (*Cefuroximum*)	Таблетки 0,125; 0,25; 0,5 Порошок для приготовления суспензии	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки Принимать 2 раза в день по возрасту по мерной ложке
Цефотаксим (*Cefotaximum*)	Флаконы 0,25; 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу (в вену) 1–2 раза в сутки на воде для инъекций
Тиенам (*Tienamum*)	Флаконы 0,5; 1,0 *имипенема*	В мышцу (в вену) 2–4 раза в сутки (по инструкции)

Бактериостатические антибиотики

Тетрациклины

Тетрациклины делятся на биосинтетические и полусинтетические.

Биосинтетические тетрациклины представляют собой продукт жизнедеятельности лучистых грибов. В основе их структуры лежит конденсированная четырехциклическая тетрациклиновая система.

Тетрациклины действуют бактериостатически: угнетают биосинтез белков микробной клетки в рибосомах. Наиболее активны в отношении размножающихся бактерий. Обладают широким спектром действия, который распространяется на грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки. Тетрациклины эффективны против стафилококков, стрептококков, пневмококков и актиномицетов, а также против

спирохет, риккетсий, хламидий и простейших. На протея, синегнойную палочку, микобактерии, вирусы и грибы не действуют.

Тетрациклины являются средствами выбора при тяжелых инфекциях: бруцеллезе, холере, чуме, сыпном и брюшном тифе. Эффективны при пневмонии, вызванной микоплазмами, хламидийных инфекциях, гонорее, сифилисе, лептоспирозах, амебной дизентерии, риккетсиозах и др.

Тетрациклины хорошо проникают через многие тканевые барьеры, в том числе через плацентарный. Определенные количества проходят через ГЭБ. Выделяются тетрациклины с мочой и желчью, часть их подвергается обратному всасыванию из кишечника.

Тетрациклины образуют труднорастворимые невсасывающиеся комплексы с ионами металлов, при этом снижается их противомикробная активность. Поэтому не следует одновременно принимать внутрь тетрациклины с молочными продуктами, антацидными средствами, ЛС железа и других металлов.

Тетрациклины нередко вызывают нежелательные реакции и осложнения:

- раздражающее действие при приеме ЛС внутрь является одной из основных причин диспептических явлений (тошноты, рвоты, поноса), глоссита, стоматита и других нарушений в слизистой пищеварительного канала;
- оказывают токсическое действие на печень, почки, систему крови;
- способны вызывать фотосенсибилизацию и связанные с ней дерматиты;
- депонируются в тканях, богатых кальцием (костной, эмали зубов), связываются с ионами Ca^{2+}, при этом нарушается структура скелета, происходит окрашивание (в желтый цвет) и повреждение зубов;
- угнетают кишечную микрофлору и способствуют развитию кандидамикоза, суперинфекции (стафилококковый энтерит). Для предупреждения и лечения кандидамикоза тетрациклины сочетают с противогрибковым антибиотиком *нистатином*;
- фетотоксичность с поражением у ребенка костей и зубов.

Противопоказано применение тетрациклинов беременным и кормящим женщинам, детям в возрасте до 12 лет. С осторожностью назначают при нарушениях функции печени и почек, лейкопении, заболеваниях ЖКТ.

Биосинтетические тетрациклины. *Тетрациклина гидрохлорид* является антибиотиком короткого действия (6–8 ч). Назначается внутрь в таблетках, покрытых оболочкой. *Мазь тетрациклиновую* глазную используют для лечения местных процессов – трахомы, блефаритов, бактериальных конъюнктивитов.

Окситетрациклин входит в состав мази и аэозоля для наружного прмиенения «*Оксикорт*».

Полусинтетические тетрациклины. *Доксициклина гидрохлорид* (*тардокс*) хорошо всасывается из ЖКТ, медленно выводится из организма, поэтому назначают в меньшей суточной дозе 1–2 раза в сутки.

Выпускается ЛС *Юнидокс солютаб* в виде быстрорастворимых таблеток. В состав препарата входит *доксициклин* в виде моногидрата, поэтому он реже вызывает нежелательные реакции, особенно со стороны ЖКТ, и его можно применять с 8 лет.

Амфениколы

Существует четыре стереоизомера природного хлорамфеникола, из которых активным в отношении микроорганизмов является только левовращающий, получивший название *левомицетин*.

Механизм антимикробного действия *левомицетина* связан с нарушением синтеза белка микроорганизмов (бактериостатическое действие).

Хлорамфеникол (*левомицетин*) имеет широкий спектр действия. Он охватывает грамположительные и грамотрицательные бактерии и кокки, риккетсии, спирохеты, хламидии. Не активен в отношении анаэробов, синегнойной палочки, простейших, микобактерий, грибков и вирусов. Устойчивость микроорганизмов к нему развивается относительно медленно. Из ЖКТ *левомицетин* всасывается хорошо. Проникает во все ткани, в том числе проходит через ГЭБ и плаценту. В печени подвергается химическим превращениям и в виде метаболитов выделяется почками.

Основные показания к его применению – брюшной тиф, паратиф, кишечные инфекции, риккетсиозы, бруцеллез и другие инфекции.

В качестве нежелательных реакций известны:

• выраженное угнетение кроветворения вплоть до апластической анемии с летальным исходом, поэтому применение *левомицетина* требует регулярного контроля картины крови;

• раздражение слизистых оболочек пищеварительного тракта (тошнота, рвота);

• угнетение нормальной кишечной флоры, дисбактериоз, кандидамикоз;

• аллергические реакции в виде кожных высыпаний, дерматита, лихорадки и др.

Противопоказания: угнетение кроветворения, болезни печени, беременность, детский возраст.

Левомицетин можно применять при тяжелых, угрожающих жизни инфекциях, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. Применяется в качестве резервного антибиотика при неэффективности или невозможности применения других антибактериальных средств.

Тиамфеникол входит в состав флаконов *«Флуимуцил-антибиотик ит»* с растворителем. Применяется при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей внутримышечно, ингаляционно, интраназально, для промывания полостей.

Местно используют *синтомицин* – синтетический рацемат *левомицетина* в виде линиментов, суппозиториев. *Левомицетин* выпускается в глазных каплях, входит в состав комбинированных мазей *«Левомеколь»*, *«Меколь боримед»* для лечения ран, ожогов, вагинальных суппозиториев *«Левометрин»*, ушных капель *«Отидеп»*.

Аминогликозиды

Аминогликозиды в своей структуре содержат аминосахара, связанные с агликоном, т.е. имеют гликозидную структуру. Они обладают бактериостатическим и бактерицидным типом действия в зависимости от дозы, их механизм антимикробного действия заключается в нарушении синтеза белков в рибосомах микробной клетки.

Являются антибиотиками широкого спектра действия: эффективны в отношении ряда грамположительных (стафилококки, пневмококки и др.) и грамотрицательных (кишечная палочка, протей, сальмонеллы и др.) микроорганизмов. Высокоактивны в отношении кислотоустойчивых бактерий, в том числе микобактерий туберкулеза, синегнойной палочки, простейших. Не влияют на грибки, вирусы, риккетсии, анаэробы. Резистентность возбудителей развивается медленно, но возможна перекрестная устойчивость ко всем ЛС данной группы.

Аминогликозиды при пероральном применении из кишечника не всасываются, поэтому их вводят инъекционно. Могут назначаться местно при заболеваниях кожи и глаз. Плохо проникают в клетки и эффективны лишь при внеклеточном расположении возбудителей. Выводятся почками, создавая в моче высокие концентрации.

Аминогликозиды относятся к токсичным антибиотикам. Основными специфическими нежелательными реакциями являются повреждение слуховых нервов (ототоксическое действие вплоть до глухоты) и поражение почек (нефротоксическое действие). Выраженность этих нежелательных реакций зависит от дозы. Аминогликозиды могут нарушать нервно-мышечную проводимость, что может быть причиной угнетения дыхания. При лечении аминогликозидами необходимо проводить не реже 1 раза в неделю исследование мочи и аудиометрию. Отмечаются также и аллергические реакции.

Аминогликозиды противопоказаны при заболеваниях почек, нарушениях функции печени и слухового нерва. Их нельзя назначать вместе с диуретиками.

В зависимости от времени открытия, спектра действия и других характеристик выделяется три поколения аминогликозидов.

Аминогликозиды 1-го поколения более эффективны в отношении микобактерий туберкулеза, возбудителей кишечных инфекций.

Стрептомицина сульфат – продукт жизнедеятельности лучистых грибов. Имеет широкий спектр противомикробного действия. Применяют главным образом при лечении туберкулеза, редко – чумы, туляремии, инфекций мочевыводящих путей, органов дыхания. Вводят ЛС чаще всего в мышцу 1–2 раза в сутки, а также в полости тела.

Канамицина сульфат по свойствам близок к *стрептомицину*, но является более токсичным. В настоящее время не применяется.

Неомицина сульфат в отличие от *стрептомицина* и *канамицина* неактивен в отношении микобактерий туберкулеза. Более токсичен. Парентерально не используется. Его применяют местно в виде аэрозоля для лечения инфицированных ран, ожогов. Входит в состав комбинированных мазей *«Банеоцин»*, *«Неодерм»*, *«Флуцинар Н»*, *«Пимафукорт»*, вагинальных таблеток *«Тержинан»*, *«Кломезол»*, *«Полижинакс»*, глазных и ушных капель *«Неладекс»*, *«Макситрол»* и др.

А м и н о г л и к о з и д ы 2-г о п о к о л е н и я обладают наибольшей активностью в отношении синегнойной палочки, протея, кишечной палочки и некоторых стафилококков.

Гентамицина сульфат оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. Применяется для краткосрочной терапии при инфекциях мочевыводящих путей, сепсисе, раневых инфекциях, ожогах и др. Назначается 2 раза в сутки. Применяется в инъекциях, глазных каплях, гидрогелевых пластинах. Входит в состав комбинированных глазных капель *«Гентадекс»*.

Тобрамицина сульфат высокоактивен в отношении синегнойной палочки. Показания к применению аналогичны *гентамицину*. Выпускаются глазные капли *тобрекс*, *тобром*, входит в состав комбинированных глазных капель *«Тобрадекс»*, *«Дексатобром»* с глюкокортикоидами.

А м и н о г л и к о з и д ы 3-г о п о к о л е н и я обладают более широким спектром противомикробного действия, включая аэробные грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, протей, кишечная палочка и др.) и микобактерии туберкулеза. На большинство грамположительных анаэробных бактерий не влияют.

Амикацина сульфат является полусинтетическим производным *канамицина*. Является высокоактивным ЛС. Назначают при бактериальных инфекциях тяжелого течения: перитоните, сепсисе, менингите, остеомиелите, пневмонии, абсцессе легкого, туберкулезе, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей и др. Кратность введения инъекций — 2 раза в сутки.

Фрамицетин (*фраминазин*, *изофра*) обладает бактерицидным действием. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих инфекции верхних дыхательных путей. Выпускается в виде спрея для носа.

Макролиды и азалиды

В эту группу объединяются антибиотики, в структуру которых входит макроциклическое лактонное кольцо. Биосинтетические макролиды являются продуктом жизнедеятельности лучистых грибов, в последнее время получены также полусинтетические ЛС. Механизм антимикробного действия макролидов связан с торможением синтеза белков микробной клетки.

По спектру противомикробного действия макролиды напоминают бензилпенициллины: активны в основном в отно-

шении грамположительных микроорганизмов. В отличие от пенициллинов макролиды активны в отношении риккетсий, хламидий, анаэробов и др. К макролидам чувствительны те микроорганизмы, которые выработали устойчивость к пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам. Их используют в качестве антибиотиков резерва при непереносимости пенициллинов, особенно при инфекциях, вызванных стрептококками, пневмококками и клостридиями.

Достаточно всасываются при назначении через рот, хорошо проникают во все ткани. Через ГЭБ и плаценту не проходят. Выделяются с желчью, частично с мочой.

Применяют для лечения пневмонии, тонзиллитов, ангины, скарлатины, дифтерии, коклюша, рожистого воспаления, трофических язв, инфекций мочевых и желчевыводящих путей и др. Имеются детские лекарственные формы.

Макролиды являются достаточно безопасными антимикробными средствами. Нежелательные явления наблюдаются относительно редко: диарея, аллергические реакции, поражения печени при длительном применении. Противопоказаны при повышенной индивидуальной чувствительности, заболеваниях печени.

Биосинтетические макролиды. *Эритромицин* является активным антибиотиком. Назначают его внутрь и местно для лечения ожогов, пролежней в мазях и растворах. В кислой среде желудка *эритромицин* частично разрушается, поэтому его следует применять в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой, обеспечивающей освобождение ЛС только в тонком кишечнике. Интервал приема – 6 ч.

Мидекамицин (*макропен*) – природный макролид 2-го поколения. Обладает широким спектром действия. Назначают 3 раза в сутки.

Спирамицин (*дорамицин*, *ровамицин*) применяют при инфекциионно-воспалительных заболеваниях лор-органов, дыхательных путей, гинекологических заболеваниях 2–3 раза в сутки.

Полусинтетические макролиды. Обладают более широким спектром действия. Эффективны в лечении инфекций, передающихся половым путем, стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционных заболеваниях ЖКТ, вызванных атипичными бактериями – хламидиями, легионеллами, микоплазмами. Проявляют противовоспалительный эффект.

Кларитромицин (*кларикар*, *лекоклар*, *фромилид*, *кларилид*) в 2–4 раза активнее *эритромицина* в отношении стафилококков и стрептококков. Эффективен в отношении *Helicobacter pylori*. Хорошо всасываются из ЖКТ, выделяется почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, ЯБЖ и др.

Азитромицин (*сумамед*, *сумалек*, *азикар*, *зитмак*) – антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой группы макролидных антибиотиков – азалидов. В высоких концентрациях в очаге воспаления оказывает бактерицидное действие. Применяют при инфекциях дыхательных путей, лор-органов, кожи, мягких тканей, гонорее и др. Назначают 1 раз в сутки. Нежелательные реакции проявляются редко.

Линкозамиды

Биосинтетические линкозамиды. *Линкомицина гидрохлорид* (*линкоцин*) в терапевтических дозах действует на микробную клетку бактериостатически, при более высоких концентрациях может наблюдаться бактерицидный эффект. Подавляет синтез белка в микробной клетке.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: аэробных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков), анаэробных бактерий. Устойчивость микроорганизмов к *линкомицину* развивается медленно. Относится к антибиотикам резерва, назначаемым при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к *пенициллину* и другим антибиотикам.

Хорошо всасывается при назначении через рот, проникает во все ткани, накапливается в костной ткани. Выделяется почками и с желчью.

Применяют при сепсисе, остеомиелите, пневмонии, абсцессе легкого, гнойных и раневых инфекциях, местно – при гнойно-воспалительных заболеваниях в виде мазей.

Нежелательные реакции: диспептические явления, стоматит, псевдомембранозный колит, нарушения кроветворения; при быстром внутривенном введении – понижение АД, головокружение, слабость.

Противопоказания: нарушение функции почек, печени, беременность.

Полусинтетические линкозамиды. *Клиндамицин* (*далацин, клиндастимин, клиндабиокс*) – полусинтетическое производное *линкомицина*, схожее с ним по спектру противомикробного действия, но более активное – в 2–10 раз. Лучше всасывается из кишечника. Назначается внутрь, парентерально и местно (кремы, гели, вагинальные суппозитории).

Выпускается раствор *клиндамицина* для наружного применения *Зеркалин* (для лечения угревой сыпи), комбинированный гель *«Клинтопик»*.

Оксазолидиноны

Линезолид нарушает синтез белка, связываясь с рибосомами в микробной клетке. Спектр действия: грамположительные микроорганизмы (стафилококки, энтерококки, стрептококки). Хорошо всасывается из ЖКТ, создает высокие концентрации во многих органах и тканях. Проникает через ГЭБ, выводится через почки. Резистентность развивается медленно. Применяется инъекционно при инфекциях, вызванных чувствительными грамположительными микроорганизмами, резистентными к *ванкомицину* (пневмонии, осложненные инфекции кожи и мягких тканей).

Нежелательные реакции: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, анемия, головная боль.

Рифамицины

Рифампицин – полусинтетическое производное *рифамицина*. Является антибиотиком широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое, а в больших дозах – бактерицидное действие. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза, является противотуберкулезным ЛС 1-го ряда. Активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий (кокки, палочки сибирской язвы, клостридии, бруцеллы, сальмонеллы, протей и др.). Устойчивость к ЛС развивается быстро.

Основными показаниями к применению ЛС является туберкулез легких и других органов. Возможно применение при инфекциях дыхательных путей, моче- и желчевыводящих путей, остеомиелите, гонорее, менингите.

Нежелательные реакции: дисфункция печени, аллергические реакции, диспептические явления, лейкопения.

Противопоказания: гепатит, нарушение функции почек, беременность, лактация, детям грудного возраста.

Рифамицин (*отофа*) активен в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания уха. Применяются при отитах в виде капель.

Антибиотики разных групп

Фосфомицин (*монурал*) – производное фосфоновой кислоты. Обладает широким спектром действия и бактерицидным типом действия (подавляет синтез клеточной стенки бактерий). Снижает адгезию ряда бактерий на эпителии мочевыводящих путей. Применяется при инфекциях мочевых путей: цистит, уретрит. Выпускается в гранулах для перорального приема.

Применяют раствор с использованием одного пакета фосфомицина с 18 лет однократно, рекомендуется принимать натощак или по через 2–3 ч после еды.

Нежелательные реакции: диарея, тошнота, головная боль, вагинит.

Комбинированное применение антибиотиков

При одновременном назначении двух и более антибиотиков между ними могут быть явления синергизма и антагонизма. Явления синергизма между антибиотиками с бактерицидным типом действия способствует уничтожению микроорганизмов. Например, *пенициллин*, нарушая синтез микробной стенки, способствует проникновению в них *стрептомицина*, и их совместное применение вызывает более четкий эффект. Антибиотики бактериостатического типа действия тормозят размножение микроорганизмов, и их рационально комбинировать друг с другом.

Явление антагонизма, при котором уменьшается лечебный эффект, проявляется, как правило, при совместном применении бактериостатических и бактерицидных антибиотиков. Это возникает потому, что бактериостатические антибиотики прекращают деление микроорганизмов, и в этих условиях действие бактерицидных ЛС, нарушающих синтез микробной клетки, практически не проявляется. В этой связи не рекомендуется

комбинировать антибиотики с разным типом противомикробного действия.

Рациональное комбинирование антибиотиков друг с другом и с прочими химиотерапевтическими средствами осуществляется в расчете на взаимное потенцирование противомикробного эффекта, расширение спектра действия. Комбинированная терапия показана в следующих случаях:

- при заболеваниях, обусловленных смешанной флорой, все представители которой не подавляются одним антибиотиком, с целью достижения более полного лечебного эффекта и предупреждения развития суперинфекции устойчивыми к одному антибиотику бактериями;
- для профилактики развития резистентности бактерий по ходу терапии, а также для преодоления резистентности к антибиотикам при недостаточном их выборе;
- при острых тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях, инфекционная природа которых весьма вероятна, а бактериологический диагноз затруднен, антибиотики применяют в комбинации друг с другом и другими химиотерапевтическими препаратами.

При прочих равных условиях предпочтительно лечение одним антибиотиком с бактерицидным действием; рекомендуется также воздерживаться от применения комбинаций, если эффективность и безопасность их не доказаны. Особой осторожности (вплоть до отказа) требует комбинирование антибиотиков, которые обладают однонаправленным нежелательным действием на макроорганизм – нефротоксическим, ототоксическим, гепатотоксическим и т.п. (табл. 41).

Таблица 41. **Формы выпуска и способы применения бактериостатических антибиотиков**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы введения
1	2	3
Тетрациклина гидрохлорид (*Tetracyclini hydrochloridum*)	Таблетки 0,05; 0,1; 0,25 Мазь 1% – 3,0; 7,0; 10,0	По 0,2–0,25 3–4 раза в сутки после еды Закладывать за нижнее веко 3–5 раз в сутки
Доксициклин (*Doxycyclinum*)	Капсулы 0,05; 0,1 Флаконы 0,1; 0,2 сухого вещества	По 1–2 капсуле 1 раз в сутки после еды В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*

Окончание табл. 41

1	2	3
Синтомицин (*Synthomycinum*)	Суппозитории 0,25 Линимент 1%; 5%; 10% – 25,0	Во влагалище по 1 суппозиторию На пораженную поверхность 1–2 раза в сутки
Стрептомицина сульфат (*Streptomycini sulfas*)	Флаконы 0,5; 1,0 сухого вещества	В мышцу 2 раза в сутки на *изотоническом растворе натрия хлорида*. Ингаляционно
Гентамицина сульфат (*Gentamycini sulfas*)	Флаконы 0,08 сухого вещества. Ампулы 2%; 4% и 6% раствор –1 мл; 2 мл Мазь (крем) 0,1% – 10,0; 15,0; 25,0 Глазные капли 0,3% раствор – 1,5 мл; 10 мл	В мышцу 2 раза в сутки (растворить) по 1 мл На пораженную поверхность 2–3 раза в сутки По 1–2 капли 3–4 раза в сутки
Амикацина сульфат (*Amikacyni sulfas*)	Ампулы 5%; 12,5%; 25% – 2 мл; 4 мл Флаконы 0,1; 0,25; 0,5 сухого вещества	В мышцу 2–3 раза в сутки В мышцу 2–3 раза в сутки (растворить)
Эритромицин (*Erythromycinum*)	Таблетки (капсулы) 0,1; 0,2; 0,25; 0,4; 0,5 Мазь 1% – 7,0 Мазь 1%; 2% – 15,0; 20,0; 30,0	По 1–2 таблетки (капсулы) 4 раза в сутки до еды Закладывать за веко 3–5 раз в сутки На пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки
Кларитромицин (*Clarithromycinum*)	Таблетки 0,25 Флаконы 0,5 сухого вещества	По 1 таблетке 2 раза в сутки В вену 1 раз в сутки
Азитромицин (*Azithromycinum*)	Таблетки 0,125; 0,5, капсулы 0,25	По 1 таблетке (капсуле) 1 раз в сутки 3 дня
Линкомицина гидрохлорид (*Lincomycini hydrochloridum*)	Капсулы 0,25; 0,5 Ампулы 30% раствор – 1 мл; 2 мл Мазь 2% – 10,0	По 2 капсулы 3–4 раза в сутки В мышцу (в вену) 2–3 раза в сутки На пораженную поверхность
Рифампицин (*Rifampicinum*)	Капсулы 0,15; 0,3 Ампулы 0,15 сухого вещества	По 1–2 капсулы 2 раза в сутки до еды В вену капельно на *растворе глюкозы*

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите основные принципы химиотерапии и дайте классификацию антибиотиков.

2. Какие антибиотики относятся к β-лактамным?

3. Укажите спектр действия природных и полусинтетических антибиотиков, показания к применению.

4. В чем особенность действия и применения бициллинов?

5. В отношении каких микроорганизмов активны аминогликозиды? Назовите их ЛС.

6. В каких случаях показано применение *тетрациклина?* В чем заключаются особенности его применения?

7. В чем состоит различие природных и полусинтетических макролидов? Перечислите показания к их применению.

8. В чем особенности применения *левомицетина?*

9. Укажите наиболее и наименее токсичные группы антибиотиков.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите полусинтетические пенициллины.

а) *амоксициллин*;
б) *феноксиметилпенициллин*;
в) *бициллин-1*;
г) *флемоклав*;
д) *ампиокс*.

2. Что характерно для *бензилпенициллина*?

а) действуют бактерицидно;
б) действуют бактериостатически;
в) инактивируются β-лактамазами;
г) не разрушаются в кислой среде желудка;
д) применяются парентерально.

3. Укажите нежелательные реакции тетрациклинов.

а) аллергические реакции;
б) дисбактериоз;
в) снижение слуха;
г) фотодерматозы;
д) тошнота.

4. Что характерно для тетрациклинов?

а) широкий спектр действия;

б) влияют в основном на грамотрицательную флору;
в) действуют бактериостатически;
г) действуют бактерицидно.

5. *Имипенем*:

а) влияет преимущественно на грамположительную флору;
б) влияет преимущественно на грамотрицательную флору;
в) устойчив к β-лактамазе;
г) действует бактериостатически;
д) назначают перорально;
е) назначают парентерально.

6. Укажите антибиотики-аминогликозиды.

а) *эритромицин*;
б) *оксациллин*;
в) *стрептомицин*;
г) *амикацин*;
д) *канамицин*.

7. Укажите бактериостатические антибиотики.

а) *амоксициллин*;
б) *линкомицин*;
в) *эритромицин*;
г) *цефотаксим*;
д) *доксициклин*.

8. Укажите комбинированные антибиотики.

а) *пирабактам*;
б) *ампициллин*;
в) *аугментин*;
г) *доксициклин*.

Синтетические противомикробные средства

Сульфаниламидные лекарственные средства

Сульфаниламидные средства являются производными амида сульфаниловой кислоты. Механизм действия сульфаниламидов связан с конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) – фактором роста и развития микробной клетки. ПАБК необходима для синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов. Благодаря схожести структуры ПАБК сульфаниламидные ЛС вытесняют ее и вместо ПАБК захватываются микробной клеткой, тем самым задерживая рост и развитие

микроорганизмов. Для получения терапевтического эффекта сульфаниламиды необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможности использования микроорганизмами ПАБК, находящейся в тканях.

Активность сульфаниламидов снижается в гнойном содержимом, крови, где наблюдаются высокие концентрации ПАБК. Активность их уменьшается также в присутствии веществ, распадающихся с образованием ПАБК (*новокаин*, *бензокаин*, производные сульфонилмочевины), при совместном назначении с *фолиевой кислотой* и ЛС, участвующими в ее синтезе.

Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие. Спектр действия этих соединений довольно широк и включает следующие возбудители инфекций: грамположительные и грамотрицательные бактерии (стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки, кишечная палочка, шигеллы, возбудители сибирской язвы, чумы, дифтерии, бруцеллеза, холеры, газовой гангрены, туляремии), простейшие (плазмодии малярии, токсоплазмы), хламидии, актиномицеты.

При всасывании из ЖКТ они распределяются в тканях, обнаруживаются в спинномозговой жидкости, проникают в полость суставов, проходят через плаценту. Выделяются сульфаниламиды из организма главным образом почками.

Сульфаниламидные средства применяются для лечения инфекционных заболеваний разной локализации. Некоторые сульфаниламиды плохо всасываются из кишечника, создают в нем высокую концентрацию и активно подавляют кишечную микрофлору.

Вызывают нежелательные реакции: аллергические реакции (сыпь, дерматит, лихорадку), диспептические расстройства (тошноту, рвоту, снижение аппетита), кристаллурию (ацетилированные продукты могут выпадать в почках в виде кристаллов и закупоривать мочевые пути), нарушение функции почек, лейкопению, анемию, нервно-психические расстройства. Для предупреждения кристаллурии рекомендуется обильное щелочное питье (до 3 л/сут).

Противопоказаны сульфаниламиды при повышенной чувствительности к ним, нарушении выделительной функции почек, заболеваниях системы крови, поражении печени, беременности.

В настоящее время сульфаниламиды применяются ограниченно. Из них используются следующие группы.

Сульфаниламиды местного действия. *Сульфацетамид* (*сульфацил-натрий*, *альбуцид*) хорошо растворим в воде. Применяется местно в глазной практике в виде капель, мазей для лечения конъюнктивитов, блефаритов, гнойных язв роговицы, для лечения ран.

Сульфаниламид (*стрептоцид*) для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи, язв, ран применяют в виде мази, линиментов, порошка. Входит в состав аэрозоля *«Ингалипт»*.

Мази *«Дермазин»*, *«Аргосульфан»*, *«Аргезин»*, *«Сульфаргин»* содержат в своем составе сульфадиазин серебра и применяются при инфицированных ранах, язвах, пролежнях.

Сульфаниламиды, не всасывающиеся из ЖКТ. *Фталилсульфатиазол* (*фталазол*) – порошок, практически не растворимый в воде. В кишечнике отщепляется сульфаниламидная часть молекулы – *норсульфазол*. Токсичность у него низкая, переносится хорошо. Назначают 4–6 раз в день при кишечных инфекциях: сальмонеллезе, дизентерии и др.

Комбинированные ЛС сульфаниламидов. Наиболее часто используется комбинация сульфаниламидов с *триметопримом*. *Триметоприм* блокирует переход *дигидрофолиевой кислоты* в *тетрагидрофолиевую*. В подобной комбинации повышается антимикробная активность и эффект становится бактерицидным (рис. 59).

Ко-тримоксазол представляет собой сочетание *сульфаметоксазола* и *триметоприма*. ЛС хорошо всасывается из ЖКТ, продолжительность эффекта – около 8–12 ч. Выделяется в основном почками. Назначают 2 раза в сутки при инфекциях дыхательных путей, кишечных, лор-инфекциях, мочеполовой системы и др.



Рис. 59. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма

Созданы ЛС, сочетающие в своей структуре фрагменты *сульфаниламида* и *салициловой кислоты*. К ним относятся *салазопиридазин* (*сульфасалазин* – *месалазин* с *сульфапиридином*). Эти ЛС обладают антибактериальным и противовоспалительным действием. Применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (гранулематозный колит) внутрь и ректально. При применении возможны аллергические реакции, лейкопения, анемия.

По тем же показаниям применяется ЛС, содержащее 5-аминосалициловую кислоту – *месалазин* (*месакол*, *салофальк*, *пентаса*, *месалаприн*). Вызывает меньше нежелательных реакций, чем *салазопиридазин*.

Производные нитрофурана

Производные нитрофурана являются противомикробными средствами широкого спектра действия, они эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, простейших, риккетсий, грибков. К ним устойчивы синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, вирусы.

Нитрофураны нарушают процессы тканевого дыхания у микроорганизмов и оказывают бактериостатическое действие.

Нитрофураны хорошо всасываются из ЖКТ, приблизительно равномерно распределяются в тканях. В спиномозговую жидкость проникают плохо. Выделяются с мочой почками, частично с желчью в просвет кишечника.

Применяют в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей, а некоторые – местно в качестве антисептиков (*фурацилин*).

К основным нежелательным реакциям в результате приема нитрофуранов внутрь относятся диспептические и аллергические реакции, головокружение. Они обладают тетурамоподобным действием (повышают чувствительность организма к алкоголю). С целью уменьшения нежелательных реакций при приеме производных нитрофурана рекомендуется обильное питье, прием ЛС после еды, витамины группы В. Противопоказаны при тяжелых заболеваниях почек, печени, сердца, повышенной чувствительности к нитрофуранам, беременности, лактации.

Нитрофурантоин (*фурадонин*) обладает широким спектром противомикробного действия, высокоактивен в отношении стафилококка и кишечной палочки. Обнаруживается в высокой концентрации в моче, поэтому применяется при инфекциях мочевых путей. Кроме того, *фурадонин* выделяется с желчью и может использоваться при холециститах.

Фуразидин (*фурагин*, *фурамаг*, *антицист*) обладают широким спектром действия. Применяют при острых и хронических уретритах, циститах, пиелонефритах и других инфекциях мочевыводящих путей и почек в таблетках.

Фурасол (*фурагин растворимый*) в порошке для растворения применяется для полоскания горла.

Фуразолидон угнетает рост и размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Плохо всасывается из ЖКТ. Особенно активен по отношению к грамотрицательным микробам, в частности к возбудителям кишечных инфекций. Обладает противотрихомонадной и противолямблиозной активностью. Применяют при кишечных инфекциях, сепсисе, трихомонадных кольпитах, лямблиозе, инфицированных ожогах и др. Иногда используется для лечения алкоголизма.

Таким же действием обладает *нифуроксазид* (*стопдиар*, *энтеросепт*, *нифурокс*), который выпускается в таблетках и в виде детской суспензии. Применяют при острой диарее в течение 3 дней 2–4 раза в сутки.

Нитрофурал (*фурацилин*) используется в виде водных, спиртовых растворов, мазей как антисептическое средство для обработки ран, полосканий и промываний полостей, при гнойно-воспалительных процессах на коже. Перорально в таблетках может применяться для лечения дизентерии, инфекций мочевых путей.

Производные нитроимидазола

Производные нитроимидазола проявляют бактерицидное действие в отношении всех анаэробов, простейших, *Helicobacter pylori*. В отношении аэробных бактерий и грибов неактивны. Являются универсальными противопротозойными средствами. При приеме внутрь быстро и полно всасываются, проникают во все ткани, в том числе проходят через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Метаболизируются в печени, выводятся с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов, окрашивая ее в красно-коричневый цвет.

Метронидазол (*трихопол*, *метрогил*) назначают при трихомониазе, лямблиозе, внеклеточном амебиазе, ЯБЖ и других заболеваниях. Назначают внутрь, парентерально, ректально, местно. *Метронидазол* входит в состав вагинальных суппозиториев, капсул, таблеток; *«Румизол»*, *«Гинокапс»*, *«Лименда»*, *«Метромикон»*, а также в состав стоматологических гелей *«Метромезол-дент»*, *«Метродент»* для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

Из нежелательных реакций чаще всего отмечаются диспептические явления (нарушение аппетита, металлический привкус, диарея, тошнота), может вызвать нарушение со стороны ЦНС (нарушение координации движений, судороги). Оказывает тетурамоподобное действие, не совместим с алкоголем.

К производным нитроимидазолов относятся также *тинидазол*, *орнидазол* (*дазолик*). Они действуют более продолжительно, чем *метронидазол*. *Орнидазол* входит в состав комбинированного средства *«Орниксол»* в сочетании с *ципрофлоксацином*, *тинидазол* – в состав препарата *«Ципролет А»*.

Хинолоны

Хинолоны делятся на 1-е поколение – нефторированные (производные 8-оксихинолина); 2-е поколение – фторированные (фторхинолоны).

Производные 8-оксинолина. ЛС обладают широким спектром противомикробного действия, а также противогрибковой и противопротозойной активностью.

Механизм антибактериального действия состоит в нарушении синтеза белка микробных клеток. Применяют ЛС оксихинолинов при кишечных инфекциях, инфекциях мочеполовой системы и др.

Различают ЛС производные 8-оксихинолина плохо всасывающиеся и хорошо всасывающиеся из ЖКТ.

«Интетрикс» плохо всасывается из пищеварительного канала. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, грибов рода *Candida*. Принимают при острой диарее, кишечном амебиазе. Малотоксичен.

Нитроксолин (*5-НОК*) быстро всасывается из ЖКТ и выделяется почками в неизмененном виде. Применяют при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных различными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Назначают внутрь. Из нежелательных реакций возможны диспептические явления, невриты. При приеме *нитроксолина* моча приобретает ярко-желтый цвет.

Хлорхинальдол (*хлорхинальдин*) – ЛС местного действия. Выпускается в виде таблеток для рассасывания для лечения заболеваний горла, а также входит в состав вагинальных таблеток *«Гиналгин»*. Обладает антибактериальной, противогрибковой, противопротозойной активностью.

Фторхинолоны. Эти ЛС являются производными хинолона, содержащими в структуре атомы фтора. Это высокоактивные антибактериальные средства широкого спектра действия. Механизм действия фторхинолонов основан на блокировании двух ферментов: ДНК-гиразы и топоизомеразы. В результате нарушается как жизнедеятельность микробной клетки, так и ее способность к размножению. Этот механизм сильно отличается от действия антибиотиков других классов. Поэтому фторхинолоны не имеют перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами. Оказывают бактерицидное действие на аэробные грамотрицательные бактерии, несколько слабее действуют на грамположительных возбудителей. Активны в отношении микобактерий туберкулеза, хламидий и атипичных бактерий.

Фторхинолоны хорошо всасываются и эффективны при приеме внутрь, выделяются почками чаще в неизмененном виде. Проникают в различные органы и ткани, проходят через ГЭБ. Фторхинолоны обладают длительным периодом полувыведения, поэтому частота их приема не превышает 1—2 раз в сутки.

Применяются при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, почек, дыхательных путей, ЖКТ, лор-инфекциях, менингите, туберкулезе, сифилисе и других заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к фторхинолонам.

Привыкание микроорганизмов к фторхинолонам развивается относительно медленно. Применяют фторхинолоны и в случае наличия у возбудителя устойчивости к антибиотикам других групп.

Могут вызвать нежелательные явления: головокружение, бессонницу, фотосенсибилизацию, лейкопению, изменение хрящей.

Противопоказаны при беременности, лактации, до 18 лет.

Фторхинолоны 1-го поколения – ЛС системного действия: *ципрофлоксацин* (*ципролет*, *ципринол*), *норфлоксацин* (*нолицин*), *офлоксацин* (*флоксал*) имеют широкое применение в урологии, пульмонологии, офтальмологии, отоларингологии, дерматологии для лечения инфекционных заболеваний различного течения. Хорошее проникновение этих препаратов в ткань предстательной железы позволяет их применять при лечении бактериального простатита. Применяются внутрь, инъекционно, местно в глазных каплях 2 раза в сутки.

Ципрофлоксацин является «золотым стандартом» среди фторхинолонов, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. Применяется также в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

Норфлоксацин создает большие концентрации в ЖКТ и мочеполовых путях. Системно применяется только при инфекциях мочевых путей, кишечных инфекциях, простатите, местно – в глазной практике.

Офлоксацин – самый активный из данного поколения в отношении пневмококков и хламидий.

Фторхинолоны 2-го поколения – респираторные фторхинолоны. Они избирательно накапливаются в дыхательных путях, проявляют особую чувствительность к пневмококкам. *Левофлоксацин* (*таваник*, *лефлокс*, *лебел*), *Моксифлоксацин* (*авелокс*, *вигамокс*, *плевилокс*, *моксидей*), применяются при инфекциях дыхательных путей, туберкулезе легких, кожи и мягких тканей 1 раз в день, а также местно в глазной практике. Эффективны при инфекциях, резистентных к β-лактамным антибиотикам, макролидам и другим химиотерапевтическим средствам. Реже вызывают нежелательные реакции (табл. 42).

Таблица 42. **Формы выпуска и способы применения синтетических противомикробных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Сульфаниламид (*Sulfanilamidum*) (*Streptocidum*)	Порошок Мазь 10% – 15,0; 20,0; 30,0; 50,0 Линимент 5% – 30,0	В полость раны Наружно на пораженные участки кожи Наружно на пораженные участки кожи
Сульфацетамид (*Sulfacetamidum*) (*Sulfacylum-natrium*)	Флаконы (тюбик-капельница) 10%; 20%; 30% раствор – 1,5 мл; 5 мл; 10 мл	По 2 капли в полость конъюнктивы 3 раза в сутки
Фталилсульфатиазид (*Phthalylsulfathiazidum*) (*Phthalazolum*)	Таблетки 0,5	По 2 таблетки 4–6 раз в сутки
Ко-тримоксазол (*Co-Trimoxazolum*)	Таблетки 0,4; 0,48 Флаконы суспензия 80 мл; 100 мл	Па 2 таблетки утром и вечером после еды По 2 чайных ложки 2 раза в сутки

Окончание табл. 42

1	2	3
Салазопиридазин (*Salazopyridazinum*)	Таблетки 0,5 Флаконы 5% суспензия – 250 мл Суппозитории 0,5	По 1 таблетке 4 раза в сутки В прямую кишку по 20–40 мл 2 раза в сутки В прямую кишку по 1 свече 2 раза в сутки
Месалазин (*Mesalasinum*)	Таблетки (драже) 0,25; 0,5 Суппозитории 0,25; 1,0	По 2 таблетки (драже) 3–6 раз в сутки По 1–2 свечи в прямую кишку 2 раза в сутки
Нитрофурантоин (*Nitrofurantoinum*)	Таблетки 0,05	По 1 таблетке 3–4 раза в сутки после еды
Фуразидин (*Furazidinum*)	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
Фуразолидон (*Furazolidonum*)	Таблетки 0,05	По 2 таблетки 3–4 раза в сутки после еды
«Интетрикс» (*«Intetrixum»*)	Официнальные капсулы	По 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки перед едой
Нитроксолин (*Nitroxolinum*)	Таблетки (драже) 0,05	По 2 таблетки (драже) 4 раза в сутки
Левофлоксацин (*Levofloxacinum*)	Таблетки 0,2 Флаконы 0,2% суспензия – 100 мл	По 1–2 таблетки 2 раза в сутки В вену капельно
Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacinum*)	Таблетки 0,25; 0,5; 0,75 Флаконы 0,2% раствор – 50 мл; 100 мл Ампулы 1% раствор – 10 мл	По 0,25–0,75 2 раза в сутки В вену капельно 2 раза в сутки В вену струйно 2 раза в сутки
Норфлоксацин (*Norfloxacinum*)	Таблетки 0,2; 0,4; 0,8 Флаконы 0,3% раствор – 5 мл	По 1 таблетке 2 раза в сутки Глазные и ушные капли (по 2–3 капли 2 раза в сутки)
Метронидазол (*Metronidazolum*)	Таблетки 0,25 Суппозитории 0,5; 1,0 Гель 1% – 18,0 Флаконы 0,5% раствор – 100 мл	По 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды По 1 свече во влагалище на ночь На пораженные участки кожи В вену капельно
Тинидазол (*Tinidazolum*)	Таблетки 0,5	4 таблетки однократно после еды

Контрольные вопросы и задания

1. Укажите принципы классификации сульфаниламидных средств.
2. Объясните механизм действия сульфаниламидов.
3. Какие сульфаниламиды оказывают длительное действие?
4. Назовите антибиотики, применяемые при кишечных инфекциях.
5. Каково значение *триметоприма* в составе *ко-тримоксазола*?
6. Какие нежелательные реакции вызывают сульфаниламиды?
7. Каков противомикробный спектр действия *фуразолидона?*
8. Укажите показания к применению и противопоказания для фторхинолонов.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите сульфаниламиды местного действия.

а) *дермазин*;
б) *фталазол*;
в) *альбуцид*;
г) *аргосульфан*.

2. Укажите нежелательные реакции сульфаниламидных средств.

а) снижение АД;
б) аритмия;
в) кристаллурия;
г) анемия.

3. Показаниями к применению *нитроксолина* являются все перечисленные, кроме:

а) дизентерии;
б) уретрита;
в) цистита;
г) пиелонефрита.

4. Укажите сульфаниламид для лечения конъюнктивитов:

а) *фталазол*;
б) *сульфацил-натрий*;
в) *фурасол*;
г) *бисептол*.

5. В каких случаях используют *фуразолидон*?

а) при туберкулезе;
б) при дизентерии;
в) при лямблиозе;
г) при пневмонии.

6. Укажите фторхинолоны.

а) *лефлокс*;
б) *фурагин*;
в) *нормакс*;
г) *метрогил*;
д) *нолицин*.

Противотуберкулезные средства

Туберкулез — инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза. Преимущественная локализация — органы дыхания, и в первую очередь легкие. В процесс могут вовлекаться лимфатические узлы, пищеварительная система, кожа, кости, суставы, мозг. В месте внедрения возбудителя туберкулеза возникает очаг поражения. Дальнейшее развитие и течение болезни зависят от защитных свойств организма, его реактивности, условий жизни и лечения больного. При локализации микобактерий в легких возникает некроз ткани, что приводит к образованию полостей (каверн), заполненных гноем, легочным кровотечениям, повышению температуры, сильному кашлю, истощению организма.

Химиотерапия является основным методом лечения больных туберкулезом. Ей принадлежит важная роль и в большинстве профилактических противотуберкулезных мероприятий. Внедрены и используются специальные схемы и методики лечения туберкулеза.

Лечение туберкулеза длительное. При свежих впервые выявленных формах противотуберкулезные ЛС назначают непрерывно от 6 до 12 месяцев, а для лечения хронических форм туберкулеза — в течение 12—24 месяцев.

Микобактерии туберкулеза достаточно быстро приобретают устойчивость к противотуберкулезным ЛС. Для замедления скорости развития резистентности обычно комбинируют 2—4 препарата. Чем раньше начато лечение, тем оно успешнее. Во многих странах разработана методика химиотерапии укороченной длительности — до 6 месяцев под непосредственным наблюдением.

Противотуберкулезные ЛС делятся на основные (1-го ряда) и резервные (2-го ряда).

Лекарственные средства 1-го ряда (основные). Их назначают нелечившимся больным с впервые выявленным туберкулезом. К ним наиболее чувствительны микобактерии, они наиболее эффективны и менее токсичны по сравнению с резервными ЛС 2-го ряда.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, полученный путем химической модификации антибиотика *рифамицина*. Обладает широким спектром противомикробной активности, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, подавляет синтез белка микроорганизмов. Хорошо всасывается из ЖКТ, терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 12 ч. Выводится с мочой, желчью, бронхиальными и слезными железами. Подвергается кишечно-печеночной циркуляции.

Показан главным образом для лечения различных форм туберкулеза. Однако к *рифампицину* довольно быстро возникает устойчивость микобактерий, и его комбинируют с другими противотуберкулезными средствами.

Нежелательные реакции: отрицательное влияние на функции печени, лейкопения, диспептические нарушения, аллергические реакции в виде сыпи. *Рифампицин* усиливает действие микросомальных ферментов печени, катаболизм многих ЛС, окрашивает мочу, мокроту, слезную жидкость в красный цвет.

Противопоказан при заболеваниях печени, нарушении функции почек, беременности (особенно первый триместр), повышенной к нему чувствительности.

Рифабутин (*микобутин*) – полусинтетическое производное *рифампицина*. Оказывает выраженное бактерицидное действие на широкий спектр микробной флоры. Влияет на микобактерии туберкулеза, устойчивые к *рифампицину*. По антимикробному действию *микобутин* в 4–16 раз активнее *рифампицина*, что связано с его лучшим внутриклеточным проникновением. ЛС быстро всасывается, длительность действия – до 30 ч.

Микобутин менее токсичен, реже вызывает нежелательные реакции. Назначается в меньших дозах. Не угнетает иммунитет, что позволяет применять его у больных с иммунодефицитом, в том числе больных СПИДом.

Основным антибиотиком из группы аминогликозидов является *стрептомицина сульфат*.

К синтетическим противотуберкулезным ЛС 1-го ряда относятся производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК).

Изониазид обладает высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза. В зависимости от концентрации проявляет бактерицидное или бактериостатическое действие. Хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во все ткани, в том числе в туберкулезные очаги и в спинномозговую жидкость. Выводится в основном почками.

Механизм действия *изониазида* основан главным образом на подавлении синтеза микобактериальной ДНК. Кроме того, *изониазид* угнетает синтез фосфолипидов микобактерий и нарушает целостность их стенки, а также блокирует окислительные процессы в микробной клетке.

Большая часть *изониазида* в организме подвергается ацетилированию. Этот процесс проходит у больных с разной скоростью. Имеются лица, медленно инактивирующие *изониазид*, при этом концентрация в организме снижается также медленнее, чем у «быстрых ацетиляторов». Эти особенности учитывают при дозировании ЛС для поддержания бактериостатических концентраций вещества. Устойчивость микобактерий к *изониазиду* развивается достаточно быстро, но несколько медленнее, чем к *рифампицину*.

Назначают в один прием внутрь, ректально, в мышцу, в вену. Применяют при всех формах туберкулеза у взрослых и детей для лечения и профилактики.

Нежелательные реакции: нейротоксичность (бессонница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти), сухость во рту, тошнота, рвота. Возможны периферические полиневриты (из-за дефицита витамина B_6, так как *изониазид* является его антагонистом), неврит зрительного нерва. В связи с этим с целью предупреждения этих нежелательных реакций одновременно с *изониазидом* назначают *пиридоксин*.

Кроме производных ГИНК используются и ЛС другого строения. *Этамбутол* – бактериостатический препарат, устойчивость микобактерий к нему развивается относительно медленно. Применяется только внутрь. Нежелательные реакции: нарушение зрения, аллергические реакции. Лечение *этамбутолом* проводят под систематическим контролем функции зрения. Противопоказан при невритах зрительного нерва.

Пиразинамид – высокоактивное бактерицидное ЛС. К нему быстро развивается устойчивость микобактерий. Нежелательные реакции: поражение печени, боль в суставах, диспептические явления.

Лекарственные средства 2-го ряда (резервные). Их назначают при устойчивости микобактерий туберкулеза к основным ЛС или при непереносимости последних, а также для комбинации с ними. Активность резервных ЛС, как правило, меньше, чем основных, многие из них более токсичны и чаще вызывают нежелательные реакции.

К резервным антибиотикам относятся аминогликозиды: *амикацина сульфат* (см.: «Антибиотики»), полипептидный анти-

биотик *капреомицина сульфат* (оказывает бактериостатическое действие), *циклосерин* (оказывает бактерицидное действие).

В качестве резервных ЛС используются фторхинолоны: *ципрофлоксацин*, *левофлоксацин*, *моксифлоксацин* (см.: «Синтетические противомикробные средства»).

Синтетические резервные противотуберкулезные ЛС 2-го ряда – *этионамид* – применяют в сочетании с другими ЛС, так как устойчивость микобактерий к нему развиается быстро. Назначают его внутрь и ректально, хорошо всасывается из ЖКТ. Нежелательные реакции: диспептические расстройства, часто тяжело протекающие, металлический привкус, иногда могут быть нарушения со стороны ЦНС.

Натрия пара-аминосалицилат (*ПАСК-Na*) является синтетическим ЛС с умеренной эффективностью. Оказывает бактериостатическое действие, по активности уступает другим препаратам. Его применяют только в комбинации с другими, более активными ЛС. Устойчивость микобактерий к ПАСК развивается медленно. Выводится почками в неизмененном виде или в виде метаболитов.

Из нежелательных реакций возможны диспептические расстройства, связанные с раздражающим действием (тошнота, рвота, понос, нарушение аппетита, боли в области живота), аллергические реакции (сыпь, лихорадка).

При множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий к ЛС 1-го и 2-го ряда используются новые противотуберкулезные средства: *клофазимин*, *деламанид*, *бедаквилин* в таблетках. Дозы и лечение разных видов туберкулеза каждому пациенту подбираются индивидуально.

Противопротозойные средства

Простейшие (*protozoa*) представляют собой одноклеточные микроорганизмы, которые вызывают различные заболевания: трихомоноз, лямблиоз, амебиаз и др.

Средства для лечения амебиаза

Амебиаз – заболевание, вызываемое дизентерийной амебой, которая чаще всего поражает толстый кишечник и вызывает *дизентерию* с характерными болями в животе, кровавым поносом, повышением температуры тела. Характерно образование язв в стенке толстого кишечника. Амебы могут паразитировать

в просвете кишечника и в глубоких слоях слизистой оболочки толстого кишечника.

Из стенки кишки амебы способны проникать по кровеносным сосудам в печень, легкие, почки, мозг и другие органы, вызывая *внекишечный амебиаз*. Поэтому для лечения амебиаза используются ЛС, способные оказывать действие на возбудителей в просвете кишечника и за его пределами.

Средства, применяемые при амебной дизентерии. Тетрациклины не оказывают прямого воздействия на амеб в кишечнике. При их использовании подавляются кишечная флора и микроорганизмы, поглощающие кислород. Это неблагоприятно сказывается на росте и размножении амеб в просвете и стенке кишечника, так как они являются анаэробами. Тетрациклины называют противоамебными средствами непрямого действия.

Средства, применяемые при внекишечном амебиазе. *Метронидазол* (*трихопол*) и другие производные нитроимидазола применяются при всех формах амебиаза.

Средства, применяемые для лечения лямблиоза

Лямблиоз (***жиардоз***) вызывают лямблии – жгутиковые из класса простейших. Они паразитируют в тонком кишечнике и желчных ходах, вызывая энтериты, энтероколиты, холециститы и другие заболевания, сопровождающиеся воспалением слизистой оболочки, диареей, метеоризмом, болями в животе, нарушением аппетита.

При лямблиозе эффективны *метронидазол* и другие производные нитроимидазола, *фуразолидон* (см.: «Производные нитрофурана»).

Аминохинол является производным хинолина. Его применяют при лямблиозах, токсоплазмозе, красной волчанке. В большинстве случаев переносится хорошо. Возможны диспептические нарушения, головная боль, общая слабость.

Средства, применяемые для лечения трихомоноза

Трихомоноз – заболевание мочеполовой системы, возбудителем которого являются трихомонады. Передается половым путем. Местные проявления – зуд, жжение, обильные выделения из влагалища пенистого характера. У мужчин трихомоноз проявляется незначительными слизистыми выделениями из уретры, иногда резью при мочеиспускании.

Лекарственными средствами выбора для лечения трихомоноза являются производные нитроимидазола – *метронидазол*, *тинидазол*, *орнидазол*. Назначают внутрь, местно (интравагинально) и внутривенно. *Метронидазол* входит в состав вагинальных таблеток и суппозиториев *«Гинокапс»*, *«Метромикон»*, *«Лименда»*, *«Албикандин»* (табл. 43).

Таблица 43. **Формы выпуска и способы применения противотуберкулезных, противопротозойных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
Рифампицин (*Rifampicinum*)	Капсулы 0,15; 0,3 Ампулы 0,15 сухого вещества	По 1–2 капсулы 1–2 раза в сутки В вену капельно на *изотоническом растворе натрия хлорида*
Рифабутин (*Rifabutinum*)	Капсулы 0,15	По 2 капсулы 1 раз в сутки
Изониазид (*Isoniazidum*)	Таблетки 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 Ампулы 10% раствор – 5 мл	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки В вену капельно (в виде 0,2% раствора на *изотоническом растворе натрия хлорида*)
Этионамид (*Ethionamidum*)	Таблетки 0,25; 0,5	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки
Пиразинамид (*Pirazinamidum*)	Таблетки 0,5; 0,75	По 1–2 таблетки 1–2 раза в сутки

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте классификацию противотуберкулезных средств (основные и резервные).
2. Укажите основные антибиотики, используемые для лечения туберкулеза, особенности их действия и применения.
3. Назовите основные нежелательные реакции *стрептомицина*.
4. Какое ЛС является основным в лечении и профилактике туберкулеза?
5. Дайте характеристику производным нитроимидазола.
6. Какие ЛС применяются для лечения амебиаза, лямблиоза, трихомоноза?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. *Изониазид*:

а) обладает широким спектром действия;
б) влияет в основном на микобактерии туберкулеза;

в) действует бактерицидно;
в) устойчивость развивается медленно;
г) применяется внутрь.

2. Укажите противотуберкулезные средства 2-го ряда.

а) *рифампицин*;
б) *этамбутол*;
в) *амикацин*;
г) *этионамид*;
д) *пиразинамид*.

3. Нежелательные реакции *рифампицина*:

а) аллергические реакции;
б) дисбактериоз;
в) поражение печени;
г) нарушение слуха.

4. Укажите производные нитроимидазола.

а) *аминохинол*;
б) *тинидазол*;
в) *трихопол*;
г) *фуразолидон*.

5. Укажите показания к применению *метронидазола*.

а) амебная дизентерия;
б) лямблиоз;
в) сифилис;
г) трихомоноз;
д) туберкулез.

6. Эффективность тетрациклинов при кишечном амебиазе связана:

а) с подавлением бактериальной флоры кишечника;
б) с прямым амебицидным действием.

Противогрибковые средства

Грибы вызывают заболевания, называемые ***микозами***, которые могут поражать любые органы. В зависимости от локализации поражений различают поверхностные и системные (глубокие) микозы. Системные микозы обычно развиваются при иммунодефицитах и проявляются поражением внутренних органов – легких, печени, ЖКТ, лимфатических узлов, мозга и др.

Известно три типа грибов, патогенных для человека:

• *плесени*, примером которых являются дерматофиты. Они способны переваривать кератин и вызывают поражение кожи, ногтей, волос, а также дерматомикозы (эпидермофитии, трихофитии, микроспории и др.);

• *истинные дрожжевые грибы*, которые могут вызвать развитие менингита и пневмонии;

• *дрожжеподобные грибки типа Candida*, которые поражают кишечник, ротовую полость, влагалище и вызывают *кандидамикозы*.

Для лечения грибковых заболеваний используется большое количество ЛС, различающихся по спектру противомикозного действия и показаниям.

Главным в механизме действия большинства противогрибковых средств является их способность тормозить синтез или взаимодействовать с эргостеролом, который является обязательным компонентом клеточных мембран грибков.

Противогрибковые антибиотики. Полиеновые антибиотики – вещества сложного строения, они содержат полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо. Обладают мембраноактивными свойствами – вступают в прочную связь с эргостеролом клеточных мембран, в результате чего в мембранах возникают устойчивые гидрофильные каналы («дыры»), через которые грибок теряет ионы и низкомолекулярные метаболиты, нарушаются обмен веществ и свойства цитоплазмы. Полиеновые антибиотики проявляют *фунгицидное действие*.

Нистатин нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов типа *Candida*. Эффективен при кандидамикозах слизистых оболочек рта, кишечника, пищевода, кожи. При поражении ЖКТ *нистатин* назначают энтерально. Из кишечника всасывается плохо. Применяют также местно. Входит в состав мазей с глюкокортикоидами *«Тридерм»*, *«Неодерм»*, вагинального суппозитория *«Тержинан»*, *«Левометрин»*, *«Полижинакс»*.

Переносится *нистатин* хорошо, из нежелательных реакций подобных грибов, дерматомицетов, а также трихомонад. Не всасывается из ЖКТ, кожи и слизистых оболочек. Применяют внутрь и местно. Возможны тошнота, рвота, чувство жжения.

Гризеофульвин эффективен в отношении дерматофитов. На другие грибы не влияет. Является наиболее эффективным средством для лечения дерматомикозов. Хорошо всасывается из ЖКТ, избирательно накапливается в коже, ногтях, волосах. Выделяется медленно почками и кишечником.

Применяют *гризеофульвин* энтерально, при этом возможны диспептические явления, головная боль, головокружение, дезориентация, сыпь.

Натамицин (*пимафуцин*, *примафунгин*, *натацин*) активен в отношении дрожжеподобных грибов, дерматомицетов, а также

трихомонад. Не всасывается из ЖКТ, кожи и слизистых оболочек. Применяют внутрь и местно. Возможны тошнота, рвота, чувство жжения. Входит в состав вагинальных суппозиториев «*Клометрил*», мази «*Пимафукорт*».

Амфотерицин В является одним из основных ЛС для лечения системных микозов. Нарушает проницаемость клеточной мембраны грибов. Из ЖКТ всасывается плохо, поэтому его назначают внутривенно. Кроме того, его вводят в полости тела, эндолюмбально при поражении ЦНС, ингаляционно и используют местно.

Нежелательные реакции наблюдаются часто, и многие из них довольно серьезны: лихорадка, падение АД, нефротоксичность, анемия, нейротоксичность, тромбофлебиты, аллергические реакции, диспептические нарушения.

Синтетические противогрибковые средства. Производные азола (противогрибковые азолы) вызывают повреждение плазматической мембраны грибков вследствие торможения синтеза эргостерола и гидрофобного взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами. В результате клеточные мембраны грибков теряют способность регулировать содержание и удерживать ионы и метаболиты в клетках. Проявляют преимущественно фунгистатическое действие.

Флуконазол (*дифлюкан*, *флунол*, *флузол*, *флузамед*) хорошо всасывается при пероральном применении, проходит через гематоэнцефалический барьер. Применяют при менингите, кандидамикозах, системных кандидозах и др. Возможны диспептические явления, аллергические реакции, иногда лейкопения. Выпускается также раствор для инфузий.

Кетоконазал (*низорал*, *кетозорал*, *ливарол*) – также производное имидазола. Хорошо всасывается при пероральном применении, распределяется в большинстве тканей. Его используют при местных и системных микозах. Он может вызвать некроз печени и угнетение функции надпочечников.

Перорально используются также *итраконазол* (*текназол*), *вориконазол* (*вифенд*) в таблетках, капсулах, растворах.

Клотримазол является производным имидазола, обладает широким спектром противогрибкового действия. Плохо всасывается из кишечника, используют только местно при дерматомикозах и кандидозе кожи и слизистых оболочек. Противопоказан при беременности.

Местно применяются также *миконазол* (*гинезол*, *фунгазол*, *микозол*), *бифоназол* (*микоцид*), *сертаконазол* (*залаин*, *сертазол*),

фентиконазол (*ломексин*), *изоконазол* (*травоген*) в виде гелей, растворов, суппозиториев. *Миконазол* входит в состав вагинальных суппозиторев с *метронидазолом «Румизол»*, *«Лименда»*, *«Гинокапс»*, *«Албикандин»*.

Лекарственные средства другого химического строения. *Тербинафин* (*ламизил*, *экзифин*, *тербизил*) является эффективным синтетическим ЛС с фунгицидным действием. Обладает широким спектром противогрибкового действия. Назначают внутрь и местно при дерматомикозах и поражениях кожи и ногтей. Хорошо переносится. Иногда возможны диспептические расстройства, кожные аллергические реакции (табл. 44).

Местно для лечения грибковых заболеваний кожи, ногтей, стоп используют крем, раствор *Нафтифина* (*экзодерил*, *экзофин*, *фунгасепт*, *микодерм*, *фунгилам*), лак для ногтей *Циклопирокс* (*ципоксил*), 5—10% раствор йода.

Наряду с представленными в табл. 44 собственно противогрибковыми средствами для лечения микозов используют также средства, проявляющие кератолитичекое и антисептическое действие: *салициловую*, *бензойную* и *борную кислоты*. Применяют главным образом местно для закрепления результата терапии противогрибковыми средствами и предупреждения рецидивов.

Таблица 44. **Классификация основных противогрибковых средств**

Группа	Лекарственные средства
Азолы (имидазолы, триазолы)	Азолы для системного применения: *Кетоконазол* *Флуконазол* *Итраконазол* *Вориконазол* Азолы для местного применения: *Клотримазол* *Миконазол* *Бифоназол* *Эконазол* *Оксиконазол*
Синтетические ЛС других химических классов	*Тербинафин* *Хлорнитрофенол* ЛС ундециленовой кислоты (*ундецин*, *микосептин*)
Антибиотики	*Амфотерицин В* *Нистатин* *Пимафуцин* *Гризеофульвин*

Противовирусные средства

Вирусы содержат какой-нибудь один вид нуклеиновых кислот (ДНК или РНК) и белок капсид. Они не обладают собственным обменом веществ и размножаются только в живых тканях (паразитируют). При этом вирусы перестраивают систему метаболических процессов для своего размножения. Вирусные инфекции возникают вследствие избирательного поражения тканей или органов. Среди них известны герпетические заболевания, менингиты, энцефалиты, гепатиты, грипп, ОРВИ и др.

Для профилактики вирусных инфекций используются вакцины, иммуноглобулины специфические (противогриппозный, противооспенный и др.) в виде иммунизации (вакцинации) населения.

Синтезированы противовирусные средства различной направленности действия и оказывающие угнетающее влияние на различные стадии размножения вируса. Репликация вирусов осуществляется в несколько этапов (рис. 60).

Механизм действия противовирусных ЛС заключается в следующем:

- защита клеточных мембран от связывания с ними вирусных частиц, т.е. препятствие проникновению вирусных ДНК и РНК;
- ингибирование синтеза вирусных нуклеиновых кислот (аналоги нуклеозидов);
- ингибирование выхода синтезированных вирусных частиц из клетки;
- повышение устойчивости клеток к вирусам (интерфероны) (рис. 60).

Противогриппозные средства. *Оксолин* – синтетическое ЛС. Обладает умеренной эффективностью при аденовирусных инфекциях глаз, кожи, слизистой носа и в профилактике гриппа. Применяют его местно, в виде мази и раствора для закапывания в глаза и нос. Может вызывать кратковременное раздражающее действие и жжение.

Римантадин (*ремантадин*) обладает противовирусной активностью в отношении РНК-содержащих вирусов. Он угнетает проникновение вируса в клетки. Применяют для профилактики и лечения гриппа А. *Ремантадин* входит в состав комбинированных капсул *«АнГриМакс»*, *«Гриппомикс»*.

Нежелательные реакции: бессонница, нервозность, нарушение концентрации внимания, нарушение функции почек и печени. Обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.



Рис. 60. Схема репликации вирусов и механизм действия противовирусных средств

Озельтамивир (*тамифлю*, *флустоп*, *тами-грипп*) – специфический препарат, действующий непосредственно на вирус, блокируя фермент нейраминидазу. Он показан для лечения взрослых с симптомами гриппа А и В продолжительностью не более 2 суток. Его нужно принимать 2 раза в сутки (утром и вечером) во время еды в течение 5 дней.

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (*ингавирин*, *витавирин*) стимулирует факторы врожденного иммунитета, синтез интерферонов, замедляют процесс вирусной репликации. Обладает противовоспалительным действием. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают внутрь по 90 мг 1 раз в день, детям от 7 лет – по 60 мг 1 раз в день независимо от приема пищи в течение 5–7 дней (в зависимости от тяжести состояния).

Эффективность действия противовирусных ЛС во многом зависит от своевременности их применения. Результат гарантирован, если лечение начато не позднее вторых суток с начала заболевания. После истечения 72 ч применение ЛС практически бесполезно.

Противогерпетические средства. *Ацикловир* (*виролекс*, *зовиракс*, *герпевир*, *гевиран*) обладает избирательным противогерпетическим действием. Он угнетает синтез нуклеиновых

кислот вируса. Его широко используют при простом герпесе, поражении глаз, генитальном, опоясывающем герпесе. Вводят внутрь, внутривенно и местно. При местном применении отмечается небольшой раздражающий эффект; при внутривенном – нарушение функции почек, флебиты, кожные сыпи; при энтеральном – диспетические нарушения.

Валацикловир (*валтрекс*, *валогард*) – аналог ацикловира более длительного действия. Применяется 2 раза в сутки.

Ганцикловир (*вирган*), его валиновый эфир *валганцикловир* (*валганвир*) – синтетические аналоги нуклеозида. В отличие от *ацикловира ганцикловир* более эффективен и, кроме того, действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус (ЦМВ), но обладает большей токсичностью, вызывает лейкопению и тромбоцитопению. Вирган выпускается в виде глазного геля.

Для местного применения используются *бутаминофеновая мазь*, *нуклеавир*, *пенцикловир* (*фенистил пенцивир*). *Бутаминофен* входит в состав мази *«Актовир»* в сочетании с *ацикловиром*.

Панавир – очищенный экстракт побегов картофеля. Обладает противовирусным, бактерицидным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Применяется при всех вирусных инфекциях, кроме ВИЧ, в разных лекарственных формах.

Гипорамин – сухой очищенный экстракт из листьев облепихи крушиновидной. Обладает противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов гриппа А и В, аденовирусов, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ. Действие препарата на репродукцию вирусов проявляется на ранних этапах их развития. Механизм действия связан с ингибирующим эффектом препарата на вирусную нейраминидазу.

Рибавирин обладает широким спектром действия и применяется при герпесе, гепатитах, гриппе типа А и В и других вирусных инфекциях.

Лечение коронавирусной инфекции. Коронавирусная инфекция имеет достаточно изощренный метод проникновения в клетки организма. Поверхностные белковые «шипики» на границе вирусной частицы имитируют полезные для клетки вещества. Их ошибочно распознают трансмембранные рецепторы клетки и дают «разрешение» на вход. Иммунная система при этом не реагирует на проникновение вируса.

Согласно Приказу МЗ РБ от 22.06.2022 г. № 841 пациентам с наличием хотя бы одного фактора риска тяжелого течения

инфекции COVID-19, а также пациентам со среднетяжелым течением без факторов риска в течение первых 5 дней от начала клинических симптомов инфекции COVID-19 назначаются: *Миробивир* (*нирматрелвир / ритонавир*) 2 раза в сутки через 12 ч в течение 5 дней; *молнупиравир* (при условии невозможности применения *Миробивира*).

Антитромботическая терапия назначается с первого дня повышения температуры лицам с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции (*ривароксабан* в дозе 10 мг 1 раз в сутки или *апиксабан* в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, или ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в день).

При оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 в стационарных условиях могут назначаться *ремдесивир*, *левилимаб*, *тоцилизумаб*.

Иммуносупрессанты (глюкокортикостероиды) — ЛС, подавляющие избыточный иммунный ответ, который бывает при тяжелом течении коронавирусной инфекции.

Также используются отхаркивающие, жаропонижающие, антибиотики.

Средства для лечения гепатита С. *Софосбувир* (*софир*, *гепасофт*, *софослед*) – ингибитор РНК-зависимой полимеразы вируса гепатита С, необходимой для репликации вируса. Является пролекарством, метаболизируется в активные метаболиты в печени.

Даклатасвир (*дакласофт*) представляет собой высокоспецифичное средство прямого действия против вируса гепатита С. Является ингибитором неструктурного белка, необходимого для репликации вируса гепатита С, подавляет репликацию и сборку вирионов.

Применяются у взрослых в составе комплексной терапии гепатита С в сочетании с *рибавирином* и *пегинтерфероном*.

Ингибиторы репликации ВИЧ. *Азидотимидин* (*зидовудин*, *ретровир*), *ламивудин*, *зальцетабин*, *индинавир* активны в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Являются ингибиторами ВИЧ-протеаз. Применяют их при СПИДе внутрь и инъекционно.

Значительное место в профилактике и лечении вирусных заболеваний занимают **интерфероны**. Интерферон – это белок, синтезируемый клетками, инфицированными вирусом, который тормозит размножение вирусов. Интерфероны продуцируются и при других инфекциях. Они обладают широким спектром противовирусной активности, а также

иммуномодулирующим действием, подавляют репродукцию вирусов на этапе образования вирусоспецифических белков.

Назоферон, *Лаферон*, *Генферон лайт* – спрей и капли для носа, *Генферон*, *Кипферон*, *Руферон* – ректальные суппозитории. Являются рекомбининтными препаратами α-интерферона. Применяют взрослым и детям для лечения и профиликтики вирусных инфекций.

α-*Интерферон* (*интрон*, *эберон альфа*), *Пэгинтерферон* (*пегасис*, *альгерон*) применяют парентерально при гепатитах В и С.

Из нежелательных реакций возможны повышение температуры, утомляемость (гриппоподобный синдром), в больших дозах – угнетение кроветворения.

Умифеновир (*арбидол*, *арпетол*, *умивир*), *Циклоферон*, *Кагоцел*, *Энисаниум* (*амизон*, *амизон кидс*, *амизон макс*), *Тилорон* (*амиксин*) – индукторы интерферонов. Они стимулируют синтез интерферонов в организме. Это приводит к угнетению репродукции вирусов. Применяются для лечения и профилактики вирусных инфекций.

Анаферон, *Эргоферон* – гомеопатические средства, содержащие антитела к интерферону в виде таблеток для рассасывания.

Применяются при гриппе, ОРВИ и других вирусных инфекциях для профилактики и лечения по разным схемам.

Противоглистные (антигельминтные) средства

Гельминты относятся к различным классам червей: круглые (нематоды), ленточные (цестоды), сосальщики (трематоды). Они попадают в организм человека через рот и чаще всего паразитируют в ЖКТ, мочевыделительной системе, а также вызывают поражение других внутренних органов. За счет выделения токсических метаболитов и механическим путем гельминты наносят большой вред организму (рис. 61).

Глистные инвазии подразделяются на кишечные (нематодозы, цестодозы, трематодозы) и внекишечные гельминтозы.

Механизм противоглистного действия ЛС связан чаще всего с параличом мускулатуры гельминтов. Некоторые ЛС нарушают их углеводный обмен, угнетают тканевое дыхание. Большинство из них обладают слабительным действием, что способствует более быстрому изгнанию гельминтов из кишечника с калом. При назначении через рот ЛС плохо всасываются и не оказывают выраженного токсического действия на

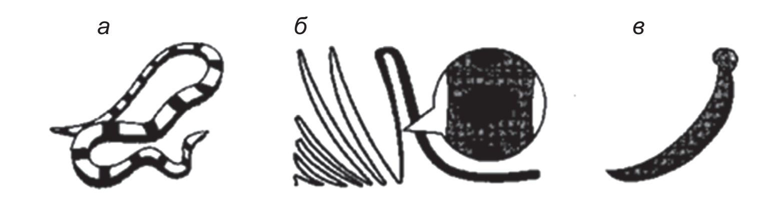


Рис. 61. Возбудители гельминтозов:
а – круглый червь – нематода; *б* – ленточный червь – цестода; *в* – сосальщик – трематода

организм. При одновременном применении жирной пищи и алкоголя возможна стимуляция всасывания и проявление нежелательных реакций: головная боль, слабость, аллергические проявления, нарушение координации движений.

Средства, применяемые при кишечных нематодозах. Наиболее часто встречающимися нематодозами являются: аскаридоз (возбудитель – аскарида), энтеробиоз (возбудитель – острица), трихоцефалез (возбудитель – власоглав), анкилостомидоз (возбудитель – анкилостома), стронгилоидоз (возбудитель – кишечная угрица).

Левамизол (*декарис*) наиболее эффективен при аскаридозе и энтеробиозе. Обладает иммуностимулирующим действием. При однократном приеме ЛС нежелательных реакций не вызывает. В отдельных случаях могут наблюдаться головокружения, головная боль, диспептические расстройства.

Пирантел (*немоцид*, *гельминтокс*) плохо всасывается из ЖКТ. Применяется при анкилостомидозе, энтеробиозе, аскаридозе. Переносится хорошо.

Мебендазол (*вермокс*, *вермакар*, *вермазол*) является производным имидазола. Плохо всасывается из ЖКТ. Обладает широким спектром противоглистного действия, эффективен при всех кишечных нематодозах, кишечных цестодозах и внекишечных гельминтозах. Способствует делению тела гельминта на фрагменты и растворяет его. Переносится хорошо, нежелательные реакции возникают редко (головная боль, аллергические реакции, диспептические явления).

Альбендазол (*немозол*, *альдазол*, *немолек*) – аналог мебендазола, оказывает влияние на личинки гельминтов. В ЖКТ абсорбируется около 30% *альбендазола*, и эта часть препарата оказывает влияние на тканевые формы гельминтов. Применяется при различных гельминтозах, а также гельминтозах смешанного типа. Используется в детской практике с 2 лет. Обладает также противопротозойным действием.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных цестодозах. Возбудителями являются ленточные гельминты: свиной цепень, бычий цепень, широкий лентец, карликовый цепень и др.

При кишечных цестодозах могут использоваться *семена тыквы* (300,0 измельченных семян на прием), *мебендазол*, *альбендазол* по схеме.

Лекарственные средства, применяемые при кишечных трематодозах. *Празиквантел* (*билтрицид*) дает высокий лечебный эффект и обычно хорошо переносится. Применяются также *мебендазол*, *альбендазол*.

Лекарственные средства, применяемые при внекишечных гельминтозах. Заболевания встречаются реже, чаще других органов поражаются глаза, кровеносные сосуды, кишечник, селезенка, мочеполовой тракт, печень.

При внекишечных гельминтозах применяются *карбамазин*, *хлоксил*, *празиквантел*, *альбендазол* (табл. 45).

Таблица 45. **Формы выпуска и способы применения противопаразитарных ЛС**

Название ЛС	Формы выпуска	Способы применения
1	2	3
Нистатин (*Nystatinum*)	Таблетки 250000 ЕД; 500000 ЕД Мазь 1% – 15,0; 30,0 Суппозитории 250 000 ЕД; 500 000 ЕД	По 1 таблетке 3–8 раз в сутки (не разжевывая) На пораженную поверхность 2 раза в сутки В прямую кишку, во влагалище по 1 свече
Флуконазол (*Fluconazolum*)	Капсулы 0,05; 0,1; 0,15 Флаконы 0,2% – 50 мл; 100 мл; 200 мл	По 1 капсуле 1 раз в сутки В вену капельно
Кетоконазол (*Ketoconazolum*)	Таблетки 0,2 Мазь (крем) 2% –20,0 Суппозитории 0,4	По 1 таблетке 1 раз в сутки На пораженную поверхность 2 раза в сутки По 1 свече во влагалище на ночь
Генферон (*Genferonum*)	Суппозитории 125 ЕД; 500 ЕД; 1000 ЕД	По 1 свече на ночь в прямую кишку
Клотримазол (*Clotrimazolum*)	Флаконы 15% раствор – 15 мл; 20 мл; 40 мл; 50 мл Крем (мазь) 1% –15,0; 20,0; 30,0 Таблетки вагинальные 0,1; 0,2; 0,5	Наносить на пораженные участки 2–3 раза в сутки Наносить на пораженные участки 2–3 раза в сутки По 1 таблетке во влагалище на ночь
Рибавирин (*Ribavirinum*)	Капсулы 0,002	По 1 капсуле 1–2 раза в день

Окончание табл. 45

1	2	3
Оксолин (*Oxolinum*)	Мазь 0,25%; 0,5%; 1% — 10,0	Смазывать слизистую носа 1—3 раза в сутки
Римантадин (*Rimantadinum*)	Таблетки 0,05	Применять по схеме
Осельтамивир (*Oseltamivirum*)	Таблетки 0,075	По 1 таблетке 2 раза в сутки
Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой (*Interferonum Leycocyticum*)	Ампулы 2 мл	Содержимое ампулы растворить водой до метки, закапывать в нос по 2 капли 2 раза в день для профилактики; по 5 капель 5 раз в день для лечения
Ацикловир (*Acyclovirum*)	Таблетки 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 Флаконы 0,25; 0,5 сухого вещества Мазь (крем) 2,5% — 10,0	По 1 таблетке 2—5 раз в день В вену капельно каждые 12 ч На пораженные очаги 5 раз в сутки
Валацикловир (*Valacyclovirum*)	Таблетки 0,5	По 1—2 таблетки 2 раза в сутки
Пирантел (*Pyrantelum*)	Таблетки 0,125; 0,25, суспензия 5% — 15 мл	По 3 таблетки или 3 чайных ложки однократно после завтрака или после ужина
Левамизол (*Levamisolum*)	Таблетки 0,15; 0,05	1—2 таблетки после ужина однократно
Мебендазол (*Mebendazolum*)	Таблетки 0,1 Суспензия 5% — 15 мл	По 1 таблетке утром и вечером 3 дня По 15 мл на ночь
Альбендазол (*Albendasolum*)	Таблетки 0,2; 0,4 Суспензия 0,1/5 мл — 20 мл	По 0,2—0,4 однократно Однократно на ночь в зависимости от возраста

Контрольные вопросы и задания

1. Какие антибиотики оказывают противогрибковое действие?

2. Чем *гризеофульвин* отличается от *нистатина*?

3. В чем особенность действия и применения противогрибковых азолов?

4. Укажите ЛС, применяемые при гриппе, дайте их классификацию.

5. Опишите особенности применения *ацикловира*.

6. Перечислите показания к применению интерферонов.
7. Опишите механизм действия и дайте классификацию антигельминтных средств.
8. Каковы особенности применения противоглистных ЛС?

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. При кишечных нематодозах применяют:

а) *пирантел*;
б) *празиквантел*;
в) *мебендазол*;
г) *хлоксил*.

2. *Левамизол* эффективен:

а) при аскаридозе;
б) при трихоцефалезе;
в) при трихостронгилоидозе;
г) при анкилостомидозе.

3. *Мебендазол*:

а) обладает широким спектром антигельминтного действия;
б) вызывает паралич гельминтов;
в) плохо всасывается из ЖКТ;
г) хорошо всасывается из ЖКТ.

4. Укажите противогрибковые антибиотики.

а) *кетоконазол*;
б) *тербинафин*;
в) *нистатин*;
г) *пимафуцин*.

5. *Клотримазол*:

а) применяют при системных микозах;
б) применяют при кандидамикозах;
в) назначают внутрь;
г) обладает гепатотоксичностью.

6. Укажите средства, применяемые при дерматомикозах.

а) *тербинафин*;
б) *нистатин*;
в) *призеофульвин*;
г) *микосептин*.

7. При герпетическом кератите применяют:

а) *вирган*;
б) *ремантадин*;
в) *зидовудин*;
г) *оксолин*.

8. При гриппе, вызванном вирусом типа А и В, эффективны:

а) *арбидол*;
б) *ремантадин*;
в) *ацикловир*;
г) *осельтамивир*.

Противобластомные средства

Возникновение онкозаболеваний в настоящее время связывают с нарушением регулярных механизмов организма, изменениями в иммунной, эндокринной, нервной системах, генетическими и внешними факторами.

Доброкачественная опухоль растет медленно, раздвигая окружающие ткани, имеет четкие границы, капсулу, состоящую из клеток, сходных с окружающей тканью. Клетки ее не способны к метастазированию и рецидивам. Злокачественная опухоль растет быстро, клетки утрачивают специфические свойства и характерную структуру (атипичные). Клетки злокачественной опухоли способны врастать в окружающие ткани и разрушать их. Отделяясь, они распространяются по кровеносным и лимфатическим сосудам и образуют метастазы (новые опухоли).

Злокачественные опухоли: рак – опухоли эпителиальной ткани; саркома – опухоль соединительной ткани, гемобластоз – злокачественное заболевание крови.

Лечение онкозаболеваний основывается на использовании трех основных методов: хирургического, лучевой терапии и химиотерапии с помощью противобластомных ЛС. Важным условием в лечении является ранняя стадия диагностики опухолевого процесса.

Большинство противоопухолевых средств по принципу действия относят к *цитостатикам*, задерживающим рост и размножение клеток. Избирательность их цитостатического действия в отношении злокачественных опухолей связана с тем, что число активно делящихся клеток в опухолевой ткани значительно выше, чем в здоровых тканях организма.

К недостаткам противобластомных средств следует отнести сравнительно быстрое привыкание опухолевых клеток к ЛС и малую избирательность действия в отношении опухолей. Противоопухолевые средства оказывают токсическое действие не только на опухолевые клетки, но и на активно размножающиеся нормальные клетки организма, особенно клетки костного мозга, эпителия ЖКТ и волосяных фолликулов. С этим связывают осложнения: угнетение кроветворения, угнетение иммунитета, дистрофические изменения ткани печени, изъязвление слизистой оболочки полости рта и ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, алопеция (выпадение волос), а также мутагенность, эмбриотоксичность. С целью повышения эффективности и уменьшения токсичности ЛС можно вводить внутриартериально или

использовать перфузию области с опухолью, чтобы обеспечить поступление веществ непосредственно в опухоль.

Механизм действия противоопухолевых ЛС разнообразен: нарушают процессы митотического деления клеток, влияют на обмен РНК и ДНК клеток и выключают их из деления, имеют сходное строение с некоторыми веществами, участвующими в синтезе нуклеиновых кислот и включаются в обмен вместо них и др.

Противоопухолевые средства классифицируются в зависимости от характера их действия на синтез макромолекул опухолевых клеток.

Алкилирующие средства. ЛС этой группы являются азотистыми аналогами иприта, способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, угнетая синтез ДНК и РНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. К ним чувствительны и нуклеопротеиды ядер кроветворных органов, происходит угнетение кроветворения. ЛС оказывают иммунодепрессивное действие.

Цисклофосфамид (*циклофосфан*), *мелфалан* (*алкеран*), *цисплатин* применяются при болезнях крови, саркомах, раке молочной железы, яичников и др.

Антиметаболиты. Они химически сходны с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот. Замещая их в опухолевых клетках, они подавляют синтез ДНК и РНК, при этом ингибируется митоз. *Метотрексат*, *меркаптопурин*, *капецитабин* (*кселода*), *гемцитабин*, *цитарабин* (*цитозар*) применяются при лейкемии, опухолях в области головы и шеи, раке молочной железы, бронхов, желудка и др. *Метотрексат* является антагонистом фолиевой кислоты, *меркаптопурин* – антиметаболитом пуринов.

Антибиотики. Их цитотоксические свойства обусловлены угнетением синтеза и функции нуклеиновых кислот.

Дактиномицин, *доксорубицин*, *эпирубицин* и другие противоопухолевые антибиотики являются довольно эффективными ЛС. Их используют при острых лейкозах, лимфомах и истинных опухолях, часто – в комбинации с другими ЛС. Все они обладают иммунодепрессивным действием.

Лекарственные средства растительного происхождения. Противоопухолевой активностью обладают алкалоиды барвинка розового (катарантуса розового). Они блокируют митоз опухолевых клеток.

Винкристин используют при остром лейкозе, лимфомах и других опухолях. ЛС оказывает выраженное нейротоксическое действие.

Колхамин (*омаин*) – алкалоид безвременника великолепного и безвременника осеннего. Обладает выраженной антимитотической активностью. Применяют в таблетках при раке пищевода, желудка, печени, в виде мази – при раке кожи. Довольно сильно угнетает кроветворение.

Иринотекан – полусинтетическое производное алкалоида камптоцецина, выделенного из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata*. Ингибирует фермент, регулирующий репликацию ДНК. Применяют при раке кишечника, пищевода, желудка, яичников, легкого. Вводится в вену капельно.

Гормональные и антигормональные средства. Из гормональных ЛС для лечения опухолей используют в основном андрогены, эстрогены, глюкокортикостероиды.

Андрогены (*тестостерона пропионат*) применяют при раке молочной железы. Они подавляют продукцию эстрогенов. Их назначают женщинам с сохраненным менструальным циклом, в том числе когда менопауза не превышает 5 лет.

Эстрогены (*фосфэстрол*) назначают при раке молочной железы женщинам с менопаузой более 5 лет. Эстрогены подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые косвенно стимулируют рост опухолевых клеток. Их применяют также при раке предстательной железы у мужчин, они подавляют продукцию естественных андрогенных гормонов.

Глюкокортикостероиды (*гидрокортизон*, *преднизолон*, *дексаметазон*, *триамцинолон* и др.) угнетают процессы деления клеток, влияя на синтез ДНК. Эти гормоны используют в комплексной терапии лейкозов, а также при лимфомах и раке молочной железы.

Тамоксифена цитрат является антагонистом гормонов, антиэстрогенным средством. Он специфически связывается с эстрогенными рецепторами молочной железы и устраняет действие эндогенных эстрогенов на рост опухоли. Применяют при раке молочной железы.

Ферментные ЛС. *L-аспарагиназа* – фермент, применяемый при остром лейкозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме. Механизм ее действия связан с гидролизом аспарагина, необходимого опухолевым клеткам, что приводит к нарушению синтеза белка и гибели клеток.

Фотосенсибилизаторы. *Фотолон* применяется для фотодинамической терапии злокачественных опухолей и для диагностики. Активное вещество – хлорин E_6 – избирательно накапливается в опухоли и приводит к ее повреждению. Выпускается в порошке для инъекций и мази.

РАЗДЕЛ III
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАЗНАЧАЕМЫЕ ДЕТЯМ И БЕРЕМЕННЫМ

Глава 11. Лекарственные средства, применяемые у детей раннего возраста

Противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства занимают одно из наиболее важных мест в педиатрической практике. Основными показаниями к применению НПВС у детей являются различные состояния, сопровождающиеся болью, лихорадкой и воспалением при инфекционных заболеваниях, травматических повреждениях, заболеваниях соединительной ткани, невралгиях, головной и зубной боли. Нередко НПВС являются одним из компонентов предоперационной и послеоперационной анальгезии.

Противовоспалительные и жаропонижающие ЛС необходимо назначать детям в том случае, если лихорадка превышает допустимый предел (38–38,5 °C) и ведет к нарушению функции сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и других систем организма.

К безрецептурным жаропонижающим препаратам в современной педиатрии относятся два основных анальгетика — *парацетамол* и *ибупрофен*, а также их комбинации *«Ибуклин»*, *«Ибузам»*, *«Парабуфен»*, *«Ибумет»*, которые наиболее часто используются для уменьшения проявлений лихорадки и облегчения сопутствующего дискомфорта у детей.

Важное значение для маленьких пациентов приобретает специальная лекарственная форма, учитывающая возрастные особенности. Предпочтительным для детей раннего возраста является сироп (суспензия), не содержащий сахара и спирта. Для детей более старшего возраста используются таблетки, в том числе быстрорастворимые.

В детской практике не используются *ацетилсалициловая кислота*, *кеторолак*, *кетопрофен*, *индометацин*, *мелоксикам*, *теноксикам* (до 14 лет), *диклофенак* (до 12 лет), *напроксен*

(до 2 лет), для купирования острой лихорадки оральные формы *метамизола натрия*.

Противоаллергические средства в детской практике

По мнению множества ученых, аллергия передается по наследству – если хотя бы один из родителей бы аллергиком, то высока вероятность, что иммунная система ребенка также будет бороться с данным раздражителем. Причин аллергии у детей огромное множество: пыль, продукты питания, пыльца различных растений, яд насекомых (муравьи, пчелы, осы), животные, химические вещества.

Проявления аллергии обычно заметны сразу или практически сразу после контакта человека с потенциально опасным веществом и сопровождаются покраснениями и сыпью на коже, кашлем, чиханием, насморком, воспалением слизистых оболочек, резью в глазах, сенной лихорадкой. При этом аллергия не часто представляет угрозу для жизни даже в раннем возрасте, однако некоторые реакции могут быть опасны (воспаление дыхательных путей) и способны привести к удушью.

Особо стоит отметить аллергию у грудных детей. Дети столь малого возраста чаще всего страдают пищевой аллергией, при этом реакция на определенный тип продуктов может беспокоить до определенного возраста, после чего исчезнуть. Организм малыша может «включать» защитные механизмы после принятия красной пищи, множества разнообразных фруктов или овощей. Именно поэтому после рождения ребенка кормящей матери прописывается строгая диета, состоящая из гипоаллергенных продуктов.

Основными симптомами аллергии у детей считаются различные воспалительные процессы кожного покрова: покраснения, шелушение кожи, сыпь, зуд. Кроме того, аллергия может проявляться в виде кишечных расстройств (нарушение стула, вздутие живота), расстройств нервной системы (беспокойство, раздражительность, капризность).

Острая фаза аллергии у детей обязательно подлежит терапии. Ее назначение позволяет быстрее вывести токсины из организма, снимает отек и раздражения на коже, предотвращает развитие анафилактического шока. Назначают ЛС, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки, выработку антител. За счет этого механизма действия устраняются отек, воспаление и выраженный зуд.

Антигистаминные ЛС 1-го поколения используют при выраженных симптомах аллергической реакции в течение первых дней лечения.

ЛС 2-го и 3-го поколения обладают пролонгированным действием, не вызывают сонливости и могут использоваться длительно (табл. 46).

Таблица 46. **Противоаллергические средства для детей**

Действующее вещество	Лекарственные средства на его основе	Форма выпуска	Примечания
1-е поколение			
Хлоропирамин	*Супрастин*	Таблетки. Раствор для инъекций. Мазь	Разрешен детям старше 1-го месяца: таблетку перед применением делят и необходимую долю растирают в порошок, давая его с водой, грудным молоком или детским питанием
Диметинден	*Фенистил* *Фенистил нью*	Капли внутрь Гель для наружного применения	Капли с 1 месяца Наружные формы – с рождения, с осторожностью новорожденным и недоношенным
Хифенадин	*Фенкарол*	Таблетки	С 3 лет (до 3 лет допускается прием таблеток, разделенных на части и растертых в порошок)
2-е поколение			
Лоратадин	*Лоратадин* *Кларитин*	Таблетки Сироп	Таблетки с 3 лет Сироп с 2 лет
Азеластин	*Аллергодил*	Капли глазные Спрей назальный	Капли с 4 лет Спрей с 6 лет
Цетиризин	*Цетрин* *Зиртек* *Парлазин*	Таблетки Сироп Капли	Таблетки с 6 лет Сироп с 2 лет Капли с 6 месяцев
2-е поколение			
Левоцетиризин	*Левозина* *Зодак,* *Парлазин нео*	Таблетки Капли для приема внутрь	Таблетки с 6 лет Капли для приема внутрь с 1 года
Дезлоратадин	*Эриус* *Телфаст*	Таблетки Сироп	Таблетки с 12 лет Сироп с 1 года

При атопических дерматитах рекомендуется использовать крем *пимекролимус* (*элидел*), мазь *такролимус* (*протопик*). Эти ЛС обладают ярко выраженным противовоспалительным эффектом. Они хорошо впитываются в кожу и уменьшают местный воспалительный процесс. При применении в течение 6 недель у детей в возрасте от 3 месяцев ЛС эффективно уменьшают зуд и кожное воспаление. Нежелательные реакции встречаются редко в виде жжения или ощущения тепла на месте нанесения.

Средства для детей при заболеваниях органов дыхания

Одним из самых эффективных методов афферентного воздействия является увлажнение слизистых с помощью аэрозолей и паровых ингаляций (водяной пар с добавлением ЛС или растительных экстрактов: эвкалипт, ромашка, шалфей). Наряду с ингаляциями может быть использовано обильное питье (включая лечебные чаи и сборы). Маленьким детям можно проводить лечебные ванны. Растительные ЛС показаны при кашле, возникающем при раздражении слизистой верхних отделов респираторного тракта. Действие их основано на создании защитного слоя на слизистой оболочке носо- и ротоглотки. Обычно они представляют собой сиропы и чаи.

Растительные экстракты входят в сиропы, капли и таблетки от кашля, являются составляющими грудных сборов. Необходимо отметить, что растительное происхождение ЛС еще не означает его полной безопасности для ребенка, особенно раннего возраста. У детей первых месяцев жизни и у детей с поражением ЦНС использовать не следует ЛС, содержащие термопсис, солодку, фиалку: они могут стать причиной аспирации, асфиксии, усилить рвоту, связанную с кашлем. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом и не рекомендуются при наличии у больного ребенка диареи.

Значительное увеличение объема мокроты отмечается и при применении йодидов (*йодида калия, йодида натрия*). Использование этих ЛС в педиатрии также должно быть ограничено, так как отхаркивающий эффект йодидов наблюдается лишь при назначении их в дозах, близких к непереносимым, что всегда опасно в детской практике. К отрицательным качествам отхаркивающих средств следует отнести и необходимость их частого

приема (каждые 3–4 ч), что раздражает больного ребенка и вызывает у него негативную реакцию на лечение.

Значительно более эффективными ЛС, применяемыми при заболеваниях дыхательных путей у детей, являются ***муколитики***. Они хорошо разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи. К ним относятся производные цистеина (*ацетилцистеин*, *карбоцистеин*, *N-ацетилцистеин*), *бромгексин*, *амброксол*. В детской практике они применяются в виде сиропов и ингаляций. Кроме того, *бромгексин* и *амброксол* стимулируют выработку эндогенного легочного сурфактанта, а *амброксол* замедляет его распад.

Муколитики могут быть широко использованы в педиатрии при лечении кашля, ассоциированного с заболеваниями нижних отделов дыхательных путей (трахеиты, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии), особенно у детей первых пяти лет жизни, у которых повышенная вязкость бронхиального секрета является основным патогенетическим фактором формирования кашля. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает использование таких ЛС, как *амброксол* и *бромгексин*, у детей первых недель и месяцев жизни.

Муколитики являются препаратами выбора при наличии вязкой, слизисто-гнойной или гнойной мокроты и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз).

Бронхолитики (*эуфиллин*) показаны, если кашель ассоциирован с бронхоспазмом. Чаще всего используют ингаляции с *«Беродуалом»*.

Детям раннего возраста с выраженным рвотным рефлексом, с высоким риском аспирации противопоказаны отхаркивающие ЛС, увеличивающие объем секрета и, особенно, усиливающие рвотный и кашлевой рефлексы. А для целенаправленного подавления непродуктивного кашля, обусловленного раздражением слизистой дыхательных путей, например при коклюше, наоборот, возможно использование противокашлевых ненаркотических средств центрального действия (*бутамират*).

Для лечения влажного кашля у детей могут использоваться отхаркивающие травы: *алтей, солодка, девясил, подорожник, анис*. Однако применять травы следует с большой осторожностью, так как у ребенка на них может возникнуть аллергическая реакция (табл. 47).

Таблица 47. **Лекарственные средства от кашля для детей**

Лекарственное средство	Возраст детей
Геделикс, *Гелисал*	Капли с 2 лет Сироп с 0 месяцев
Бронхикум	Пастилки с 6 лет Сироп с 6 месяцев Эликсир с 1 года
Доктор МОМ	Сироп с 3 лет
Мукалтин	Таблетки с 3 лет
Коделак Бронхо	Сироп с 3 лет
Амброксол (*лазолван*)	Сироп 15 мг/5 мл с 2 лет
Амброксол	Сироп 30 мг/мл, таблетки с 6 лет
Ацетилцистеин	Порошок: 200 мг – с 6 лет 100 мг – с 2 лет Сироп с 2 лет
Бутамират (*синекод*)	Капли с 2 месяцев Сироп с 3 лет
Ренгалин	Таблетки с 3 лет

Насморк у детей

Один из самых частых симптомов ОРИ, с которыми сталкиваются малыши и их родители, – это насморк. У детей раннего возраста узкие дыхательные пути, рыхлая слизистая оболочка и более поверхностное расположение кровеносных сосудов, чем у взрослых. Поэтому при простуде легко возникают заложенность носа и насморк, что вынуждает ребенка дышать через рот, сопровождается заглатыванием воздуха. Ребенок становится беспокойным, капризным, плохо спит. Из-за недолеченного или длительного насморка может начаться отит.

Для лечения насморка и предотвращения осложнений необходимо добиться свободного дыхания через нос. Помочь могут ингаляции, отвлекающие процедуры («горчичные носочки», ванночки для ног). При сильной заложенности носа применяют сосудосуживающие средства. Они восстанавливают свободное дыхание, уменьшают насморк. Для профилактики отита и синусита считается эффективным устранение отека на период не менее 8 ч.

Практически все сосудосуживающие капли действуют через 3–15 мин, но различаются по длительности действия. ЛС короткого действия требуют более частого использования и нередко вызывают возвратный отек слизистой, что снова приводит к затруднению дыхания. Поэтому детям лучше закапывать средства длительного действия. Это более безопасно и удобно, поскольку пользоваться каплями можно 2 раза в сутки, что уменьшает медикаментозную нагрузку на слизистую. К таким средствам относятся производные *оксиметазолина* (*називин*, *ноксивин*). Они могут применяться у детей первых дней жизни. Продолжительность действия капель – до 12 ч. У детей раннего возраста применяются 0,01%, 0,025% капли, у более старших можно использовать спрей. Лечебное действие при насморке у детей проявляют 1–2% капли *протаргола*, которые обладают антибактериальным, противовоспалительным и вяжущим действием, комбинированные капли *«Пиносол»*, проявляющие антисептическое и противовоспалительное действие. Из средств народной медицины хороший эффект дают соки из *алоэ* и *каланхоэ*.

Противовирусные лекарственные средства

Вирусные инфекции – наиболее распространенные заболевания детей.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает ряд групп противовирусных средств для детей, различающихся по направленности действия:

- противогриппозные (*тамифлю*, *ремантадин*, *занамивир*);
- противогерпетические (*ацикловир*);
- гомеопатические;
- интерфероны;
- активаторы синтеза собственного интерферона.

Умифеновир (*арбидол*) – таблетки, рекомендованные для детей от 3 лет. Может применяться в качестве профилактического средства при гриппе и ОРВИ, хроническом бронхите, герпетической инфекции, острых кишечных инфекциях ротавирусной этиологии.

Анаферон детский – таблетки для рассасывания, показаны детям от одного месяца и старше. Имеют комплексное действие: противовирусное и иммуномодулирующее. Рекомендуются для профилактики ветряной оспы, герпеса, энтеровируса, ротавируса, гриппа и ОРВИ.

Тамифлю и *реленза* эффективно противодействуют гриппу формы А и В. Их нужно принимать не позднее 48 ч после первых симптомов болезни.

Инозин пранобекс (*гроприносин*, *имунобекс*) имеет свойства блокировать распространение вируса внутри клетки, а также активизирует иммунную систему организма. Препарат применяют при различных вирусных инфекциях у детей до 3 лет.

Интерферон человеческий лейкоцитарный, а также ЛС рекомбинантных интерферонов (суппозитории, капли в нос, спрей) можно использовать в любом возрасте (см.: «Противовирусные средства») (табл. 48).

Таблица 48. **Противовирусные средства для детей**

Лекарственное средство	Детям
Арбидол (*арпетол*)	с 4 до 6 лет – таблетки 50 мг, с 6 лет – таблетки 100 мг
Озельтамивир (*тамифлю*)	Разрешен с 1 года и старше
Занамивир (*реленза*)	Разрешен с 5 лет
Тилорон (*амиксин*)	Разрешен с 7 лет
Амизон *Амизон кидс*	Таблетки с 6 лет Сироп с 2 лет
Анаферон детский	С 1 месяца до 18 лет. Детям в возрасте 1 месяц – 3 года растворить таблетку в небольшом количестве воды
Эргоферон	Разрешен с 6 месяцев. Детям в возрасте 6 месяцев – 3 года растворить таблетку в небольшом количестве воды
Циклоферон	С 4 лет
Кагоцел	С 3 лет
Противогерпетические средства	
Ацикловир	Таблетки с 1 года. Мазь с 1 месяца

Примечание. Для достижения лечебного эффекта прием начинают не позднее 3-го дня от начала заболевания.

Вирус герпеса может стать причиной нескольких болезней. У детей чаще всего встречается простой герпес. Однако вирус простого герпеса способен поражать другие органы и ткани (полость рта, глаза, половые органы, мозг, печень, легкие и др.).

Лечение герпеса у детей проводят с учетом клинической формы, локализации, распространенности и тяжести заболевания. Наиболее эффективен *ацикловир* (*зовиракс*). ЛС можно применять местно, перорально и парентерально. Даже при локализованных формах заболевания наиболее оптимальна терапия, сочетающая местное и пероральное применение *ацикловира*. При генерализованных формах *ацикловир* вводят внутривенно. Продолжительность курса лечения составляет 7–10 дней. У детей старше 10–12 лет можно применять *валацикловир* (*валтрекс*), *фамцикловир*, *рибавирин*. Все перечисленные средства лечения обладают только вирусостатическим эффектом.

При выраженном иммунодефиците необходимо для лечения герпеса применение ЛС интерферонов, оказывающих неспецифическое подавляющее действие на вирусы герпеса.

Противоглистные лекарственные средства

При выборе ЛС важно особое внимание обращать на возрастные ограничения. Противоглистные ЛС для детей очень сильные, поэтому следует соблюдать дозировку. Ниже перечислены ЛС, рекомендованные ВОЗ.

Пирантел (*гельминтокс*, *немоцид*) подходит для детей с 6 месяцев до 3 лет. Прекрасно справится с энтеробиозом, аскаридозом и анкилостомозом. Нежелательные реакции: тошнота, мигрени, боли в области живота.

Мебендазол (*вермазол*, *вермокс*) отличается более широким спектром действия. Избавит ребенка от аскарид, остриц, трихинеллеза и прочих смешанных инвазий. Давать ребенку можно с 2-летнего возраста. После приема препарата бывают такие проявления, как сыпь, диарея, боль в животе.

Албендазол (*немозол*, *гелмадол*) также можно принимать с 2 лет. Его действие поражает еще большее количество гельминтов – мигрирующих личинок, лямблии, токсокароз и др. Но данное средство может провоцировать сухость во рту, запоры, сыпь, бессонницу и т.д.

Левамизол (*декарис*) можно давать детям только с 3 лет. Избавит малыша от смешанных инвазий, аскаридоза и других гельминтов. Возможные нежелательные реакции: диарея, рвота, судороги.

Следует ли давать противоглистные ЛС детям с целью профилактики? На этот вопрос нет однозначного ответа.

Для того чтобы противоглистное средство для детей оказало нужный эффект и не навредило, можно провести терапию с использованием любых энтеросорбентов (*активированный уголь*, *полифепан* и пр.). Это поможет организму избавиться от токсинов, которые будут давать погибшие особи. Желательно параллельно принимать и антигистаминные ЛС.

Также желательно провести профилактику для всех членов семьи, чтобы избежать повторного заражения.

Для удаления продуктов метаболизма гельминтов необходимо применение энтеросорбентов.

Лекарственые средства, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта

Ветрогонные лекарственные средства для детей

Для снятия остроты боли в момент колики используются ЛС ветрогонного и мягкого спазмолитического действия, лучше всего на основе растительного сырья: фенхеля, кориандра, цветков ромашки. Очень хорошие результаты показывает применение ЛС *«Плантекс»*, которое содержит плоды фенхеля, его эфирное масло и лактозу. Плоды и эфирное масло фенхеля стимулируют пищеварение, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику. Поэтому пища быстрее расщепляется и всасывается. Активные вещества предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, «смягчают спазмы» кишечника. В целом препарат обладает рядом важных преимуществ: действует патогенетически, состоит только из натуральных компонентов и поэтому безопасен для детей грудного возраста. Таким образом, *«Плантекс»* можно рекомендовать детям в качестве профилактической терапии кишечных колик. Целесообразны дозировки по 1 пакету в сутки детям раннего возраста с увеличением до 2 пакетов в сутки детям старше 2–3 месяцев после еды или в перерывах между приемами пищи.

Симетикон (*эспумизан*, *боботик*) – смесь полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния. При приеме внутрь не всасывается, а снижает поверхностное натяжение пузырьков газа. Привыкания к нему не развивается. ЛС *симетикона* применяются во время возникновения болей, и, как правило, болевой синдром купируется в течение нескольких минут. С этой же целью применяется *Диметикон* (*куплатон*) (см.: «Ветрогонные средства»).

Противодиарейные средства

Противодиарейные ЛС для детей нельзя применять самостоятельно без назначения врача, так как диарея (понос) у детей может протекать очень тяжело и давать опасные для жизни осложнения. Диарея у маленьких детей может возникать при погрешностях в питании (например, при неправильном введении прикорма, кормлении блюдами, не предназначенными для детского питания), любом остром заболевании (например, при ОРВИ), нервном перенапряжении, перегревании и т.д. Иногда жидкий стул является признаком ферментативной недостаточности (например, лактазной) или нарушения всасывания пищи в тонком кишечнике.

Но в любом возрасте диарея может быть признаком кишечной инфекции. При всех этих заболеваниях детям требуется разное лечение.

Противодиарейные ЛС для детей, восстанавливающие водно-солевой баланс. Во время поноса дети (особенно маленькие) теряют много жидкости, а вместе с ней и солей. Это очень опасно. Для восстановления водно-солевого баланса назначают такие ЛС, как *регидрон*, *гидровит*, *нормогидрон*. Все они выпускаются в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь. При поносе и рвоте их принимают очень маленькими дозами, но часто (чтобы не спровоцировать рвоту).

Пробиотики. Иногда для лечения диарей применяют пробиотики – ЛС, в состав которых входят колонии бактерий нормальной микрофлоры кишечника. Это лактобактерии, бифидобактерии, некоторые штаммы кишечной палочки и т.д. К таким средствам относятся *бифидумбактерин*, *лактиале*, *биофлор*, *энтерол*, *нормобакт*, *линекс* и др. Нормальная микрофлора размножается в кишечнике и вытесняет патогенную и условно-патогенную.

Энтеросорбенты. Это ЛС, которые осаждают на своей поверхности и выводят из организма вместе с каловыми массами возбудителей инфекции и их токсины, продукты воспаления и неправильного переваривания пищи. К ЛС этого ряда относятся *смекта*, *энтеросгель*, *фильтрум-сти* и др.

Ферментные ЛС. При поносах на фоне нарушений пищеварения, связанных с ферментативной недостаточностью, детям иногда назначают ЛС, в состав которых входят пищеварительные ферменты. Это *мезим*, *панкреазим*, *креон* и др. Часто эти ЛС могут входить в состав комплексного лечения других забо-

леваний желудочно-кишечного тракта, в том числе кишечных инфекций.

Лекарственные средства нитрофуранового ряда. Эти ЛС оказывают антибактериальное действие, подавляя жизнедеятельность основных возбудителей кишечных инфекций. При этом они не всасываются в стенке кишечника, не попадают в кровь и не оказывают общего воздействия на организм. Представителем нитрофуранов является *нифуроксазид* (*стопдиар*). Этот препарат выпускается в капсулах и в виде суспензии для приема внутрь для маленьких детей. Применяется при диарее любого происхождения, но не более 5 дней.

Противодиарейные ЛС растительного происхождения. Противодиарейными свойствами обладают настои зверобоя, ромашки аптечной, корок граната. Но даже ЛС растительного происхождения ребенку должен назначать врач.

Антибактериальные лекарственные средства

Физиологические особенности детского организма, приводящие к изменению фармакокинетики ЛС, могут оказывать существенное влияние на выбор и дозирование антиинфекционных ЛС. Использование некоторых из них в педиатрии запрещено или ограничено в связи с риском тяжелых, часто специфичных для возраста нежелательных реакций.

Наибольшего внимания требует применение антимикробных средств у новорожденных детей, особенно недоношенных, что обусловлено незрелостью ферментативных систем печени и механизмов клубочковой фильтрации почек.

Возраст ребенка определяет особенности абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции всех ЛС, в том числе антибиотиков, что необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

В педиатрической практике применяют антибиотики, которые соответствуют следующим требованиям:

- малая токсичность;
- избирательность, эффективность;
- необходимое всасывание и распределение;
- сохранение активности в биологических средах;
- безопасное выделение;
- удобство применения.

Наиболее распространенные группы антибиотиков, применяемые у детей

Среди β-лактамных антибиотиков с бактерицидным действием наиболее широко используются пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы.

Пенициллины. Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (*амоксициллин*) активно подавляют и грамотрицательные бактерии. Для *амоксициллина* суточные дозы для приема внутрь разделяются на три приема. Достоинства по сравнению с *ампициллином* – лучшая всасываемость, биодоступность и переносимость, значительно меньшее количество нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Часто используется комбинация с ингибиторами β-лактамаз. *Амоксициллин-клавуланат* применяют при инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, пиелонефрите, заболеваниях лор-органов, кожи и мягких тканей, инфекциях ЖКТ, сепсисе, менингите.

Применяются в зависимости от возраста и массы тела 2–3 раза в сутки.

Цефалоспорины. Представляют собой большую группу полусинтетических антибиотиков. ЛС хорошо проникают в очаг воспаления при парентеральном и пероральном введении. Из цефалоспоринов 1-го поколения в педиатрии наиболее известен *цефазолин*, применяемый при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих и желчевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов. Применяют внутримышечно и внутривенно, распределяя на 3–4 введения.

Цефалоспорины 2-го поколения для перорального применения: *цефаклор*, *цефуроксим-аксетил*, а для парентерального – *цефуроксим натрия*. *Цефуроксим натрия* – препарат для внутримышечного и внутривенного введения с суточной дозой, разделенной на 3–4 приема. *Цефуроксим аксетил* предназначен для приема внутрь. Доза для детей делится на два приема.

Цефалоспорины 3-го поколения характеризуются более широким спектром действия, чем 1-го и 2-го поколения. Для парентерального введения используются *цефотаксим натрия*, *цефтазидим*, *цефоперазон*, *цефтибутен*, *цефтриак*сон. Для перорального применения – *цефдинир*, *цефподоксим*, *цефиксим*, *цефтибутен*. Применяются 1–2 раза в сутки.

Карбапенемы. Это β-лактамные антибиотики, характеризующиеся наиболее широким спектром действия (*имипенем*,

меропенем). Рассматривают как антибиотики крайнего резерва. Назначаются при тяжелых жизненно опасных и полирезистентных нозокомиальных инфекциях, не поддающихся лечению ЛС других групп (гнойные хирургические и абдоминальные инфекции, деструктивные пневмонии, сепсис и смешанные инфекции). Детям *имипенем* вводят преимущественно внутривенно. Может вызвать судороги, энцефалопатию, особенно у детей с менингитом, ушибами и сотрясением головного мозга.

Макролиды. В педиатрической практике ЛС этой группы с успехом применяют при пневмониях, вызванных преимущественно микоплазмами, легионеллами и хламидиями; при инфекциях верхних дыхательных путей, скарлатине, коклюше; инфекциях кожи и мягких тканей. *Азитромицин* может применяться у детей с первых месяцев жизни. Назначают 1 раз в сутки внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после нее в течение 3 дней. *Спирамицин* характеризуется очень хорошим проникновением и накоплением в легких, миндалинах, синусах, костной ткани. Суточные дозы делят на 2–3 приема. *Рокситромицин* назначают внутрь за 15–30 мин до еды в 2 приема. *Джозамицин* детям предпочтительнее назначать в виде суспензии. *Мидекамицин* в педиатрии применяют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, для первичной профилактики ревматизма. У детей до 12 лет применяется в виде суспензии 3 раза в сутки. *Эритромицин* назначают при инфекциях дыхательных путей, ангине, дифтерии, скарлатине, острых инфекционных заболеваниях средней тяжести, при тяжелых заболеваниях – в стадии долечивания 4 раза в сутки.

Глава 12. **Лекарственные средства, применяемые при беременности**

Особенности применения лекарственных средств у женщин при беременности

Лечение женщин в период беременности является наиболее сложной проблемой, с которой приходится сталкиваться медицинским работникам вне зависимости от профиля их деятельности. При этом основным и наиболее сложным вопросом является соотношение степени пользы и риска при назначении и применении того или иного ЛС. Это во многом обусловлено

тем, что организм беременной женщины функционирует как единая система мать – плацента – плод.

Сложность этой проблемы усугубляется тем, что, с одной стороны, женщина может принимать ЛС еще до того, как она узнает о своей беременности, т.е. в первые 2–3 недели от момента зачатия, а с другой – некоторые ЛС могут влиять на процессы формирования и функционирования половых клеток как отца, так и матери еще до наступления беременности.

Следует также помнить, что в настоящее время до конца не изучены особенности воздействия ЛС на плод. Вследствие этого не следует назначать беременным женщинам каких бы то ни было ЛС без строгих на то показаний.

Повышение чувствительности или уязвимости тканей плода к токсическому действию ЛС обусловлено тем, что в его быстро растущих органах происходит множественное деление клеток. Во время этого периода токсическое действие ЛС на организм плода может реализоваться в разрушении межклеточных сочленений, деформации клеток и даже прекращении их роста. После рождения ребенка это может проявляться в виде дефектов развития конкретных органов или тканей организма и/или задержкой как общего, так и психического развития. В настоящее время доказано, что чем меньше срок беременности, т.е. чем меньше развит эмбрион, тем большее повреждающее действие на него могут оказать ЛС. Наиболее безопасный период беременности для приема ЛС – это второй триместр. Примерно к 16-й неделе беременности плацента окончательно формируется и начинает выполнять функцию защитного барьера, тем самым снижая способность некоторых ЛС негативно влиять на организм малыша.

Всегда нужно помнить о том, что безвредных ЛС не бывает, даже ЛС, разрешенные при беременности, имеют противопоказания и нежелательные реакции. Но если без приема ЛС действительно не обойтись, то необходимо, чтобы ожидаемая польза от препарата превышала потенциальный риск.

При назначении какого-либо лечения во время беременности следует иметь в виду, что все ЛС назначаются только по показаниям. При этом необходимо выбирать ЛС с доказанной переносимостью, отдавая предпочтение какому-то одному препарату, а не комбинированному лечению. Ни одно ЛС не является абсолютно безопасным и безвредным. Чувствительность к отдельным ЛС может быть генетически предопределена. Применение ЛС может способствовать таким осложне-

ниям беременности, как: самопроизвольный выкидыш; преждевременные роды; мертворождение; врожденные аномалии; церебральный паралич; задержка умственного развития или поведенческие нарушения и пр. ЛС, не вызывающие органических поражений плода, могут способствовать развитию у него аллергических реакций. Кроме того, отрицательное влияние ЛС может проявляться только после рождения ребенка или в более поздние сроки.

Обычно прописываются только те ЛС, в отношение которых уже имеется опыт широкого их применения при беременности. Точный перечень безопасных ЛС составить невозможно. Можно лишь предположить, что существуют более или менее безопасные ЛС, но полностью их безвредность никогда не будет исключена.

В случае необходимости назначения ЛС беременной женщине их безопасность следует оценивать по критериям риска, разработанным американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA).

Группа A – ЛС, которые приняли большое количество беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Группа B – ЛС, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но не доказана зависимость полученных результатов от действия препарата (табл. 49).

Группа C – ЛС, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных (обусловленное фармакологическими свойствами), но не вызывающее врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

Группа D – ЛС, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения ЛС.

Таблица 49. **Лекарственные средства, обладающие тератогенным действием (категория D)**

Лекарственное средство	Последствия для плода
Стрептомицин	Нарушение слуха
Тетрациклин	Изменение цвета зубов, гипоплазия зубной эмали
Препараты лития	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
Диазепам	Гиперсомния, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
Имипрамин	Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, неонатальный дистресс-синдром
Хлордиазепоксид	Глухота, гипотония, дуоденальная атрезия
Ацетилсалициловая кислота	Применение в больших дозах увеличивает число врожденных аномалий и перинатальную смертность. Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая легочная гипертензия
Индометацин	Неонатальная легочная гипертензия, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Фенобарбитал	Нарушения слуха, врожденные пороки сердца, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены
Фенитоин	Аномалии конечностей и лицевого отдела черепа, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
Вальпроевая кислота	Расщелина позвоночника
Гидрохлоротиазид	Гипергликемия,тромбоцитопения, брадикардия, панкреатит
Резерпин	Микроцефалия, гидронефроз, паховая грыжа
Каптоприл	Гипотензия, почечная недостаточность
Валсартан	Гипотензия, олигоамнион, деформация черепа
Пропранолол	Гипогликемия, брадикардия, судороги у новорожденных

Группа X – ЛС с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Эту группу ЛС не следует применять во время беременности.

В настоящее время около 60–80% беременных принимают ЛС (противорвотные, анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие и др.). В ряде случаев из-за полипрагмазии (в среднем беременная принимает четыре ЛС, не считая поливитаминов и ЛС железа) не представляется возможным определить виновника пороков развития. Кроме того, выявление этих серьезных осложнений затруднено из-за наличия других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, профессиональные вредности, алкоголизм и др.).

Лечение заболеваний во время беременности

Простудные заболевания, особенно в период разгула эпидемий ОРВИ и гриппа, желательно предотвращать – не посещать по возможности места массового скопления людей, а при необходимости использовать безвредное противовирусное средство – *оксолиновую мазь*.

Эффективным и безопасным средством для лечения больного горла и насморка станут обычные полоскания солевым раствором или с применением *хлорофиллипта*. Для промывания носа можно также использовать спреи на основе морской воды – *аквалор* или *аквамарис*.

При лечении насморка следует избегать использования сосудосуживающих ЛС. Их следует применять только в случае острой необходимости для облегчения дыхания. Лучше отдать предпочтение каплям на растительной основе наподобие *«Пиносол»*, *«Мирамил назал»*.

Использование большинства противовирусных ЛС противопоказано, а вот ЛС интерферонов абсолютно безопасны, поскольку в своем составе он имеет интерферон – вещество, производимое человеческим организмом для борьбы с простудой.

Гормональные изменения в организме могут спровоцировать кишечные расстройства и обернуться для будущей мамы диареей или запором. Эффективным и безопасным средством при поносе и отравлении является *полифам* – он не имеет противопоказаний и может применяться даже у очень маленьких детей для снятия интоксикации, поскольку обладает сильным адсорбирующим эффектом. Аналогично может применяться *энтеросгель*.

Если же будущая мама, наоборот, испытывает проблемы с опорожнением кишечника, то применение большинства слабительных средств противопоказано, поскольку они имеют очень выраженный резкий эффект, что может привести к спазмам мышц и прерыванию беременности. Стоит внимательно отнестись к выбору рациона, употребляя в пищу натуральные слабительные продукты — курагу, чернослив, пищу, богатую клетчаткой. Из ЛС следует применять мягкое слабительное *лактулоза*, а также *фитомуцил*.

Иммуностимулирующие средства беременным применять не рекомендуется, поскольку подстегивание иммунитета может привести к тому, что организм вместе с чужеродными бактериями примется уничтожать и растущий внутри него плод — ведь не зря природой заложено сознательное понижение иммунитета у беременных женщин.

Наиболее безопасным ***противорвотным ЛС*** является *домперидон*. Однако в связи с тем что тошнота и рвота чаще возникают в ранние сроки беременности, важно ограничить применение этого противорвотного ЛС до минимума.

Применение ***антигистаминных лекарственных средств*** (*хлоропирамин*, *прометазин*, *клемастин*) в первом триместре беременности, как правило, не связано с увеличением риска развития врожденных пороков у плода.

Применение ***антибиотиков*** во время беременности должно быть регламентировано строгими медицинскими показаниями и осуществляться под наблюдением врача. Относительно безопасными и для матери, и для плода являются: *пенициллин*, *ампициллин*, *амоксициллин*, цефалоспорины (*цефазолин*, *цефотаксим*, *цефиксим*), *аугментин*, *джозамицин*, *эритромицин*.

Большинство антимикробных ЛС имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрациями препарата у матери.

Макролиды (*эритромицин*, *рокситромицин*, *азитромицин*) плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода. В отношении изученных макролидов не выявлено повышения частоты встречаемости аномалий развития плода при их использовании у беременных.

Противовоспалительные средства при необходимости рекомендуют применять в малых дозах и кратковременно. Безопасным является использование *парацетамола*, относительно безопасными считают низкие дозы *ацетилсалициловой кислоты* (40–150 мг/сут).

При использовании НПВС на поздних сроках беременности вследствие угнетения синтеза простагландинов и соответственно ослабления родовой деятельности возможны осложнения в виде переношенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии. Последние чаще вызывают сильные НПВС, например *индометацин* и *диклофенак*.

Антигипертензивные ЛС назначают при повышении диастолического АД выше 90 мм рт. ст. Можно применять в малых дозах *метилдопу*, некоторые селективные β-адреноблокаторы (*метопролол*). *Пропранолол* у беременной может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию плаценты, а у плода, проходя в неизмененном виде через плаценту, обусловить брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемию. Введение парентерально *магния сульфата* беременной перед родами может привести к появлению у новорожденного снижения тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности. Мочегонные средства не относят к потенциально тератогенным для плода человека, однако не исключен фетотоксический эффект диуретиков различных химических групп. При длительном применении беременными больших доз тиазидов у новорожденных могут развиваться гипонатриемия и тромбоцитопатия.

Гипогликемические ЛС. При беременности предпочтение отдают препаратам инсулина. Производные *сульфонилмочевины* безопаснее бигуанидов. Их прием, однако, должен быть прекращен за 4 дня до предполагаемых родов во избежание развития у новорожденного гипогликемии. Гипогликемические ЛС для приема внутрь у беременных применяют, если они были эффективны до беременности, если гипергликемия развилась при сахарном диабете, контролируемом ранее соблюдением диеты, если гипергликемия впервые выявлена во время беременности и не контролируется соблюдением диеты.

Назначение ЛС во время беременности. При назначении *фолиевой кислоты* в количестве 400 мкг в первом триместре отмечается снижение риска развития дефектов нервной трубки у плода. Обычная ежедневная доза фолиевой кислоты для предотвращения анемии у беременных составляет 500 мкг.

Применение ***мультивитаминных ЛС*** в течение 3 месяцев до беременности значительно снижает риск рождения детей с патологией сердца, сосудов и нервной системы (*матерна*, *элевит*, *витрум-пренатал*). Однако тератогенный эффект может

наблюдаться не только при недостатке, но и при избыточном содержании витаминов в организме. Так, избыток *витамина С* может приводить к возникновению хромосомных нарушений. Большие дозы *витамина D* могут способствовать выведению кальция из костей плода и снижению выработки гормона паращитовидных желез. Поэтому при отсутствии каких-либо заболеваний и осложнений при беременности четко сбалансированное питание матери является вполне достаточным для нормального ее течения, правильного развития и роста плода, и необходимость в назначении поливитаминных комплексов, особенно в первом триместре гестации, отпадает. Более полезно употреблять в пищу продукты, богатые витаминами и микроэлементами, в соответствии с возросшими потребностями организма.

Для профилактики и ***лечения анемии*** у беременных обычно используют ЛС, содержащие железо и фолиевую кислоту (*тотема*, *феррум лек*, *мальтофер*). Основным требованием к таким ЛС является обеспечение минимальной ежедневной дозы железа и *фолиевой кислоты* (500 мкг).

Современные ***гормональные гестагенные ЛС*** (*дюфастон*, *утрожестан*) не обладают андрогенным и анаболическим эффектом, не оказывают вирилизирующего действия на плод.

Спазмолитические средства (*но-шпа*, *папаверин*) применяются в первом триместре беременности. ЛС магния — *магне-*B_6, *магнерот* могут применяться длительно до ликвидации угрозы прерывания и в течение всей беременности для восполнения дефицита магния. Их следует с осторожностью принимать при АГ.

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите жаропонижающие ЛС, разрешенные для применения у детей.
2. Укажите детские лекарственные формы и способ их применения.
3. Назовите наиболее используемые антибиотики в лечении заболеваний у детей.
4. Предложите слабительные средства, разрешенные беременным.
5. С какой целью назначают *кислоту фолиевую* при беременности?
6. Что можно предложить беременным при ринитах?
7. Укажите поливитамины для беременных.

Тесты для закрепления материала

Выберите правильный ответ.

1. Укажите антибиотики, назначаемые детям.

а) *гентамицин*;
б) *доксициклин*;
в) *амоксиклав*;
г) *кларикар*.

2. *Арпетол*:

а) применяют с 8 лет;
б) применяют с 4 лет;
в) назначают в инъекциях;
г) применяют с 1 года.

3. Укажите ЛС, применяемые при аллергии у детей.

а) *парлазин*;
б) *нистатин*;
в) *лоратадин*;
г) *ибуклин*.

4. При вздутии у детей применяют:

а) *плантекс*;
б) *боботик*;
в) *омепразол*;
г) *стопдиар*.

5. *Лактулозу*:

а) применяют в таблетках;
б) применяют в сиропе;
в) назначают в инъекциях;
г) применяют 1 раз в неделю.

6. При анемии у беременных применяют такие ЛС, как:

а) *тотема*;
б) *сорбифер-дурулес*;
в) *омепразол*;
г) *метилдофа*.

РАЗДЕЛ IV
ОБЩАЯ РЕЦЕПТУРА

Общей рецептурой называется раздел фармакологии о правилах прописывания ЛС. Выписывание рецептов и отпуск по ним ЛС осуществляется в соответствии с правилами прописи рецептов, которые определяются приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь (в настоящее время Постановление от 09.09.2014 г. № 66 «Инструкция о порядке выписки рецепта врача»).

Правила выписывания рецептов. Рецепты выписываются на бланках, отпечатанных типографским способом по утвержденным формам.

Выписывание рецепта начинается с указания даты (число, месяц, год), фамилии, инициалов, возраста пациента. Затем на латинском языке следует обращение врача к фармацевту *«Recipe:»* (или сокращенно *Rp.*:), что значит «Возьми» и перечисляются названия и количества выписываемых ЛС (в граммах, миллилитрах) в *родительном падеже*. Для дозированных форм ЛС выписываются с указанием количества выписываемых доз: *«Da tales doses numero* 12» (или сокращенно *D.t.d.* № 12) – «Выдай таких доз числом 12». В конце рецепта после слова *«Signa»* (или сокращенно *S.*), что значит «Обозначь,» на русском или национальном языке указывается способ применения ЛС, например: «По 1 таблетке 3 раза в день».

Для выписки рецепта врача используются следующие формы бланков рецептов:

- бланк рецепта врача для прописи ЛС, реализуемых в аптеке *за полную стоимость* (бланк рецепта формы 1 согласно приложению 1 к Инструкции);
- бланк рецепта врача для прописи *наркотического средства* (бланк рецепта формы 2 согласно приложению 2 к Инструкции);
- бланк рецепта врача для прописи *психотропных веществ* и ЛС, обладающих *анаболической активностью*, реализуемых в аптеке *за полную стоимость* (бланк рецепта формы 3 согласно приложению 3 к Инструкции);
- бланк рецепта врача для прописи ЛС и перевязочных материалов *на льготных условиях*, *в том числе бесплатно* (бланк льготного рецепта).

Согласно Инструкции допускается пропись рецепта с использованием компьютерных технологий или клише. Обозначения лекарственной формы и дозировки ЛС указываются в родительном падеже на латинском, белорусском или русском языке.

Твердые лекарственные формы

К твердым лекарственным формам относятся порошки, капсулы, таблетки, драже, гранулы и др.

Порошки (***Pulveres***) предназначены для наружного или внутреннего применения. Они могут быть простыми и сложными, дозированными и недозированными. Недозированные порошки обычно применяются наружно в качестве присыпок. В рецепте при этом указывают название вещества, его количество и степень измельчения.

Rp.: *Streptocidi subtilissimi* 10,0
D.S. Наносить на пораженный участок кожи

Дозированные порошки применяют внутрь. Различают простые и сложные дозированные порошки. В рецепте указывают лекарственное вещество с обозначением разовой дозы. Затем дается указание фармацевту о количестве порошков.

Rp.: *Sulfadimezini* 1,0
D.t.d. № 20
S. По 1 порошку через каждые 4 ч

В случае выписывания сложных порошков в рецепте указывают *M. f. pulvis*, что значит «Смешай, чтобы получился порошок».

Rp.: *Dimedroli* 0,015
Sacchari 0,2
M.f. pulvis
D.t.d. № 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

Пропись порошков растительного происхождения начинают со слова *Pulveris*, затем указывают часть растения, его название и дозу.

Rp.: *Pulveris radicis Rhei* 30,0
D.S. Настоять в кипяченой воде. Перемешать

Часто порошки заключают в ***капсулы***.

Rp.: *Rifampicini* 0,15
D.t.d. № 20 in capsulis
S. По 1 капсуле 2 раза в день

Таблетки (***Tabulettae***) – это твердые дозированные лекарственные формы, получаемые прессованием лекарственных веществ или смесей лекарственных и вспомогательных веществ. Применяются внутрь, сублингвально, интравагинально, для приготовления растворов и др. Выписываются таблетки двумя способами.

1. Наиболее распространенной является пропись, в которой указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу, далее следует предписание о количестве назначаемых таблеток.

Rp.: *Nitroglycerini* 0,0005
D.t.d. № 20 in tabulettis
S. По 1 таблетке под язык при болях в сердце

2. Следующий вариант прописи таблеток начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова *Tabulettam* (*Tab*.) (вин. п. ед. ч.), затем указывают название лекарственного вещества и его разовую дозу.

Rp.: *Tabulettam* (*Tab*.) *Nitroglycerini* 0,0005 № 20
D.S. По 1 таблетке под язык при болях в сердце

Существуют таблетки сложного состава, имеющие патентованное название: *«Цитрамон»*, *«Бесалол»* и др. Пропись таблеток начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова *Tabulettas* (*Tab*.) (вин. п. мн. ч.), затем указывают название таблеток и их количество.

Rp.: *Tabulettas «Citramonum»* № 20
D.S. По 1 таблетке при головной боли

Среди таблеток выделяются: не покрытые и покрытые различными оболочками (замедляющими распадаемость и всасываемость, защищающими слизистую оболочку от раздражающего действия ЛС); «кишечнорастворимые» – обеспечивающие прохождение вещества через желудок в неизмененном виде и распадающиеся в кишечнике; «шипучие» – растворяемые *ex tempore* в воде с образованием «шипучего» (газированного) напитка; «жевательные» и др.

Драже (***Dragee***) получают путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на гранулы. Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинается с указания лекарственной формы, т.е. со слова *«Dragee»* (вин. п. ед. ч.), затем указывают название лекарственного вещества, его разовую дозу, далее следует обозначение количества драже и сигнатура.

Rp.: *Dragee Diazolini* 0,05 № 20
D.S. По 1 драже 2 раза в день

Гранулы (***Qranula***) – твердая лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок разнообразной формы, содержащих смесь лекарственных и вспомогательных веществ. Гранулы бывают дозированные (пакеты, капсулы) и недозированные (пакеты, флаконы).

Rp.: *Granulorum Acetylcysteini* 0,6 № 20
D.S. По 1 пакету 2 раза в сутки

Жидкие лекарственные формы

К жидким лекарственным формам относятся растворы, настои, отвары, настойки, экстракты, суспензии, слизи, микстуры.

Раствор (***Solutio***) используется для наружного (глазные, ушные капли, примочки, промывания и др.) и внутреннего применения, а также для инъекций. Выделяют водные, спиртовые, масляные растворы. Они выписываются развернутым и сокращенным способом.

Rp.: *Furacilini* 0,1
Aquae purificatae 500 ml
M.D.S. Для полоскания горла

При выписывании водных растворов указывают в родительном падеже название лекарственной формы – *Solutionis*, название лекарственного вещества, концентрацию раствора и (через тире) его количество в миллилитрах или граммах.

Концентрацию раствора обозначают одним из трех способов: чаще всего – в *процентах*, реже (при больших разведениях) – в соотношениях (например, 1 : 1000, 1 : 500 и т.п.) и в массо-объемных соотношениях (например, 0,1 – 200 ml, 0,5 – 180 ml и т.п.).

Rp.: *Solutionis Furacilini* 0,02% – 500 ml
D.S. Для полоскания горла

Rp.: *Solutionis Furacilini* 1 : 5000 – 500 ml
D.S. Для полоскания горла

Rp.: *Solutionis Furacilini* 0,1 – 500 ml
D.S. Для полоскания горла

В сокращенных вариантах прописи растворов, изготовленных на спирту или масле, необходимо указать вид растворителя.

Rp.: *Solutionis Iodi spirituosae* 5% – 10 ml
D.S. Для обработки краев ран

Настои и ***отвары*** (***Infusum*** et ***Decoctum***) – водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов-концентратов. Они предназначены для внутреннего и наружного применения (полоскания, примочки и т.п.). При применении внутрь их дозируют ложками, частями стакана. Выписываются с указанием вида сырья, названия растения, количества сырья для приготовления требуемого количества настоя или отвара.

Rp.: *Infusi herbae Leonuri ex* 10,0 – 200 ml
D.S. По 2 столовых ложки 3 раза в сутки

Настойка (***Tinctura***) представляет собой водно-спиртовую вытяжку из лекарственного растительного сырья. Все настойки официнальны. При их выписывании в отличие от настоев не указывается ни часть растения, из которой готовится настойка, ни концентрация настоек. Пропись начинают с названия лекарственной формы, т.е. со слова *«Tincturae»*, затем следует название растения и указывается количество настойки. Дозируют настойки каплями.

Rp.: *Tincturae Absinthii* 25 ml
D.S. По 15 капель за 30 мин до еды

Экстракты (***Extracta***) представляют собой концентрированные вытяжки, полученные из лекарственного растительного сырья. В зависимости от консистенции различают экстракты жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты представляют собой окрашенные жидкости, густые экстракты – вязкие массы с содержанием влаги не более 25%, сухие – сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Все экстракты официнальны. При выписывании экстрактов ни вид лекарственного сырья, ни концентрация в рецепте не

указываются, но обязательно подчеркивается характер экстракта.

Жидкие экстракты выписываются аналогично настойкам. Густые и сухие экстракты выписывают в капсулах, порошках, таблетках, суппозиториях.

Rp.: *Extracti Crataegi fluidi* 25 ml
D.S. По 15 капель 3 раза в день

Микстуры (***Mixturae***) являются недозированной лекарственной формой. Они содержат три и более ингредиентов. Их получают при растворении или смешивании в различных жидких основах несколько твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей. Назначают чаще всего внутрь.

Их выписывают развернутым способом с указанием всех ингредиентов.

Rp.: *Infusi herbae Adonidis vernalis* 6,0 – 180 ml
Natrii bromidi 6,0
Codeini phosphatis 0,2
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Лекарственные формы для инъекций выпускаются в ампулах, флаконах, которые должны быть стерильными. В ампулах и флаконах могут выпускаться растворы, суспензии или порошки, из которых готовят раствор. Лекарственные формы в ампулах выписывают следующим образом. При выписывании в ампулах сухого вещества указывается название вещества и его количество в одной ампуле. Затем следует *D.t.d.* № ... *in ampullis* и сигнатура. В сигнатуре указывают порядок растворения вещества, путь введения раствора (суспензии), время инъекций. Никаких указаний о стерилизации вещества не дают.

Rp.: *Vincristini* 0,005
D.t.d. № 10 *in ampullis*
S. Содержимое ампулы растворить в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить в вену 1 раз в неделю

При выписывании в ампулах растворов, суспензий сначала указывают лекарственную форму (*Solutionis*, *Suspensionis*), затем – название лекарственного вещества, характер раствора (если это необходимо), концентрацию раствора или суспензии в процентах и количество. Затем следует *D.t.d.* № ... *in ampullis* и сигнатура.

Rp.: *Sol. Atropini sulfatis* 0,1% – 1 ml
D.t.d. № 10 *in ampullis*
S. По 1 мл под кожу

Многие ЛС для инъекций (порошки, растворы, суспензии и др.) выпускают во ***флаконах***. При выписывании флаконов в рецептах соблюдаются в общем те же правила, что и при выписывании ЛС в ампулах. Отличие заключается в том, что после *D.t.d*. № ... никаких обозначений не делают.

Rp.: *Streptomycini sulfatis* 0,5
D.t.d. № 10
S. Содержимое флакона растворить в 3 мл воды для инъекций. Вводить по 1 мл в мышцу 2 раза в сутки

Некоторые растворы производятся в дозированной форме в шприц-ручках, шприц-тюбиках, картриджах.

Мягкие лекарственные формы

К мягким лекарственным формам относятся мази, суппозитории, пасты, линименты.

Мазь (***Unguentum***) – недозированная мягкая лекарственная форма для наружного применения. Ее выписывают общим количеством. Различают простые и сложные мази. Большинство мазей выпускает промышленность в готовом виде. Простая мазь выписывается развернутым и сокращенным способом. В развернутой форме прописи перечисляют все ингредиенты мази (действующее вещество, мазевую основу) и указывают их количества, после чего следует указание о смешивании – «Смешай, чтобы получилась мазь» (*M.f. unguentum*).

Rp.: *Zinci oxydi* 2,5
Vaselini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Смазывать пораженные участки тела

В сокращенной форме прописи концентрацию действующего вещества указывают в процентах.

Rp.: *Unguenti* (*Ung*.) *Zinci oxydi* 5% – 50,0
D.S. Смазывать пораженные участки тела

Мазь сложного состава, имеющая специальное патентованное название, выписывается только сокращенным способом.

Rp.: *Unguenti «Neoderm»* 20,0
D.S. Смазывать пораженные участки тела

Аналогично выписываются ***кремы*** и ***гели***.

Rp.: *Cremoris Clotrimazoli* 1% – 20,0
D.S. Наносить тонким слоем на пораженные участки кожи

Rp.: *Gel Indometacini* 1% – 50,0
D.S. Наносить на пораженные участки сустава

Суппозитории (***Suppositoria***) – дозированная мягкая лекарственная форма, расплавляющаяся при температуре тела. Различают суппозитории ректальные и вагинальные. В состав суппозиториев может входить один или несколько ингредиентов и основа. В настоящее время большинство суппозиториев выпускают в готовом виде предприятия фармацевтической промышленности. Их выписывают, пользуясь сокращенной формой прописи. При этом пропись начинается с указания лекарственной формы – *Suppositorium* (*Syp*.). Далее после предлога *cum* (с) следует название лекарственного вещества (в тв. п. ед. ч.) и его доза. Пропись заканчивается предписанием *D.t.d.* № ... и сигнатурой.

Rp.: *Suppositorium cum Novocaino* 0,1
D.t.d. № 10
S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь

В некоторых случаях официнальным суппозиториям сложного состава дается коммерческое название. При выписывании таких суппозиториев пропись ограничивается указанием лекарственной формы (в вин. п. мн. ч.) (*Suppositoria*), названия и числа суппозиториев. Дозы лекарственных веществ в рецепте не приводят.

Rp.: *Suppositorium «Anaesthesolum»* № 10
D.S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь

Относительно редко ректальные и вагинальные суппозитории готовят в аптеках по магистральным прописям. Такие суппозитории выписывают в рецептах в развернутой форме, с перечислением всех ингредиентов и их доз. Доза веществ, входящих в состав суппозиториев, указывается из расчета на один суппозиторий. В рецепте количество основы можно не указывать. В таком случае вместо количества формообразующего вещества

следует писать «Сколько захватишь» (*q.s.* (*quantum satis*)). Затем обязательной в прописи является строчка *M. f. suppositorium* ..., после чего следует *D.t.d.* № ... и сигнатура.

Rp.: *Novocaini* 0,1
Olei Cacao q.s.
M. f. suppositorium rectale
D.t.d. № 10
S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь

Паста (***Pasta***) – мягкая лекарственная форма с содержанием порошкообразных веществ не менее 25%. Пасты относятся к числу недозированных лекарственных форм, поэтому их выписывают общим количеством. Магистральные пасты выписывают только в развернутой форме с указанием всех ингредиентов и их количества. Рецепт заканчивается предписанием *M. f. pasta*.

Rp.: *Dermatoli* 10,0
Amyli
Zinci oxydi aa 5,0
Vaselini ad 50,0
M. f. pasta
D.S. Наносить на пораженные участки кожи

Другие лекарственные формы

Аэрозоль (***Aerosolum***) – это аэродисперсная система, в которой дисперсионной средой является воздух, газ или смесь газов, а дисперсной фазой – частицы твердых или жидких веществ величиной 0,5–10 мкм. Чаще всего в качестве пропеллентов используют сжиженные газы, обычно фреоны. Они находятся в специальных баллончиках с клапанным устройством и распылительной головкой. Лекарственные аэрозоли применяют для лечения заболеваний дыхательных путей.

Выписывают аэрозоли в сокращенной форме.

Rp.: *Aerosolum «Berodualum»* №1
D.S. Вдыхать 3 раза в сутки

Пластыри (***Emplastra***) – это довольно древняя лекарственная форма для наружного применения с целью рефлекторного, резорбтивного или местного воздействия. Лекарственное вещество в них смешано с основой, которая имеет плотную

консистенцию, но при температуре тела размягчается и прилипает к коже. Масса нанесена на матерчатую или пластиковую подложку, а активная сторона защищена снимающейся перед наложением тонкой пленкой. Разновидностью пластырей является ТТС, с помощью которой лекарственное вещество доставляется в кровь, при этом проявляется общее системное действие (например, пластыри с *нитроглицерином*, применяющиеся для лечения стенокардии). Выписываются в сокращенной форме.

Rp.: *Emplastrum Matripheni* 0,000025 № 5
D.S. По 1 пластырю на кожу 1 раз в 3 дня

В последнее время в фармацевтической промышленности производители ЛС занимаются получением микросфер, или пеллет, как конечным или промежуточным видом лекарственной формы для производства готовых лекарственных форм.

Микросферы (***пеллеты***) являются агломератами мелкодисперсных порошков или гранул, которые в свою очередь могут состоять из лекарственных и вспомогательных веществ. Микросферы – это мелкие, сферической или полусферической формы твердые частицы диаметром от 0,5 до 1,5 мм, имеющие хорошую сыпучесть, предназначенные для орального приема.

Выпускаются готовые лекарственные формы в различных видах и дозировках для разных способов применения. Большое количество ЛС выпускается в настоящее время в виде пролонгированных лекарственных форм («депо», «ретард»). Пролонгирование действия обеспечивается включением увеличенных доз вещества в полимерные носители, микрокапсулированием и другими технологическими приемами. Эффект достигается за счет медленного высвобождения действующего вещества. В ряде случаев применение таких лекарственных форм позволяет не только уменьшить количество приемов, но и улучшить их переносимость и повысить эффективность.

Имплантанты представляют собой стерильные твердые ЛС, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму и высвобождающие действующие вещества в течение длительного периода времени. Они должны быть упакованы в индивидуальные стерильные контейнеры.

В современной медицине ЛС применяются преимущественно в виде готовых лекарственных форм. Врач имеет право

выписывать рецепты для экстемпорального изготовления лекарственных форм в аптеке. Однако выпускаемые фармацевтическими предприятиями в больших количествах и в широком ассортименте готовые лекарственные формы значительно более удобны для отпуска и применения. Как правило, готовые лекарственные формы имеют значительно больший срок годности, чем аналогичные ЛС, изготовляемые *ex tempore*.

Контрольные вопросы и задания

1. Опишите правила прописывания твердых лекарственных форм: порошков, таблеток, капсул.
2. Опишите правила прописывания жидких лекарственных форм: растворов, экстрактов, микстур, настоев и отваров, ЛС для инъекций.
3. Опишите правила прописывания мягких лекарственных форм: мазей, паст, суппозиториев, линиментов.
4. Что такое рецепт?

Задания для закрепления материала

Выписать в рецептах.

1. 20 таблеток *нитроглицерина* по 0,0005. Назначить под язык по 1 таблетке при приступах.

2. 25 мл настойки пустырника. Назначить по 25 капель 3 раза в день.

3. 10 мл 30% раствора *сульфацила-натрия*. Назначить по 2 капли в оба глаза 4 раза в день.

4. 10 ректальных суппозиториев с *дерматолом* по 0,3 г. Назначить по 1 суппозиторию на ночь.

5. 30 г 10% мази ихтиоловой. Назначить для смазывания пораженного участка кожи.

6. 20 г *активированного угля*. Назначить на 1 прием в стакане воды.

7. 20 таблеток *метронидазола* по 0,5. Назначить по 1 таблетке 3 раза в день.

8. 10 мл *3% спиртового раствора кислоты борной*. Назначить по 3 капли в оба уха на ночь.

9. 10 ампул *20% масляного раствора камфоры*. Назначить по 2 мл под кожу в подогретом виде 1 раз в день.

10. 10 ректальных суппозиториев «*Анестезол*». Назначить по 1 суппозиторию на ночь.

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Абсорбция – всасывание, поглощение газа или растворенного вещества жидкостью или твердым телом.

Абстиненция – состояние, возникающие в результате внезапного прекращения употребления наркотиков, алкоголя, табака.

Авитаминоз – витаминная недостаточность.

Агонист – вещество, которое при взаимодействии с рецептором вызывает изменение его структуры и аналогичный медиатору фармакодинамический эффект.

Агранулоцитоз – отсутствие нейтрофильных гранулоцитов в крови или уменьшение их количества ниже 100 в 1мкл.

Агрегация – склеивание форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов и др.).

Адаптация – приспособляемость строения и функций организма к меняющимся условиям существования.

Адсорбция – поглощение газов или растворенных веществ на поверхности твердого тела.

Акромегалия – эндокринное заболевание, обусловленное избыточной продукцией гормона роста.

Алиментарные заболевания – заболевания, связанные с неправильным питанием.

Аллерген – вещество антигенной природы, обладающее способностью сенсибилизировать организм и вызывать аллергию.

Аллергия – повышенная или извращенная чувствительность организма к какому-либо веществу (аллергену).

Алопеция – выпадение волос, облысение.

Алкалоз – сдвиг кислотно-щелочного равновесия в щелочную сторону.

Альдостерон – гормон коры надпочечников, регулирующий минеральный обмен.

Альцгеймера болезнь – дегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся прогрессирующей деменцией (нарушением памяти).

Анаболический эффект – стимуляция синтеза белка в организме.

Аменорея – отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более.

Аналептики – ЛС, возбуждающие дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Анальгезия – снижение болевой чувствительности.

Анальгетики – ЛС, ослабляющие или устраняющие боль.

Анафилаксия – аллергическая реакция немедленного типа, возникающая при парентеральном введении аллергена.

Анаэробы – организмы, живущие без кислорода.

Ангиопротекторы – ЛС, улучшающие проницаемость и метаболические процессы в стенках сосудов, микроциркуляцию.

Ангинозная боль – боль при ИБС.

Ангиотензин – гормон, образующийся в крови человека, регулирует АД и водно-солевой обмен организма.

Андрогены – мужские половые гормоны.

Анемия – уменьшение количества эритроцитов и/или гемоглобина в крови (малокровие).

Анестезия – отсутствие чувствительности.

Анксиолитики – транквилизаторы, средства, устраняющие или ослабляющие состояние беспокойства, тревоги, страха.

Анорексия – отсутствие аппетита.

Анорексигенные средства – средства, снижающие аппетит.

Антагонизм – ослабление действия одного лекарства другим.

Антациды – ЛС, нейтрализующие соляную кислоту в желудке.

Антиангинальные средства – средства, применяемые при ИБС.

Антиген – высокомолекулярное соединение, способное вызывать синтез специфического антитела.

Антиагреганты – ЛС, уменьшающие тромбообразование путем торможения агрегации тромбоцитов.

Антидоты – средства, предназначенные для обезвреживания попавших в организм ядов.

Антикоагулянты – средства, тормозящие свертывание крови.

Антиоксиданты – вещества, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом.

Антисептики – неизбирательные противомикробные средства, применяемые для воздействия на микроорганизмы на поверхности тела человека.

Антитела – защитные белки (глобулины), синтезируемые иммунной системой человека в ответ на антигены.

Апатия – расстройство эмоционально-волевой сферы, проявляющееся безучастностью, равнодушием, отсутствием интереса к людям и событиям.

Арахидоновая кислота – высшая карбоновая кислота, являющаяся исходным веществом для синтеза простагландинов в организме.

Аритмии сердца – нарушение частоты и/или последовательности сердечных сокращений.

Артериит – воспаление стенки артерии.

Артрит – общее название воспалительных заболеваний суставов.

Астения – угнетение настроения, снижение психической активности и т.д.

Асфиксия – удушье, обусловленное кислородным голоданием и избытком углекислоты в крови и тканях.

Атония – отсутствие тонуса органов, мышц скелета и др.

Атриовентрикулярная блокада (***АВ-блокада***) – нарушение атриовентрикулярной (от предсердий к желудочкам сердца) проводимости: замедление проведения возбуждения и/или выпадением отдельных комплексов желудочковых сокращений.

Аудиометрия – измерение и оценка различных показателей слуха человека.

Аутоиммунные болезни – болезни, обусловленные реакциями иммунитета, направленными против собственных тканей и органов, что приводит к их повреждению.

Афония – отсутствие звучного голоса при сохранении шепота.

Аффект – кратковременное психическое расстройство, возникающее в ответ на интенсивную внезапную психическую травму.

Афферентные нервы – нервы, по которым импульс проводится от периферических рецепторов в ЦНС.

Ахилия – временное или постоянное отсутствие пепсина и соляной кислоты в желудочном соке.

Ацетилхолин – нейромедиатор в холинергических синапсах.

Ацидоз – сдвиг кислотно-щелочного равновесия в организме в сторону увеличения анионов кислот.

Брадикардия – замедленная частота сердечных сокращений, менее 60 уд/мин.

Бронхит – воспаление бронхов.

Бронходилататоры (***бронхолитики***) – ЛС, расслабляющие мускулатуру бронхов.

Бронхоспазм – кратковременное или продолжительное сужение просвета бронхов.

Вазодилатация – расширение сосудов.

Вазопрессин – антидиуретический гормон задней доли гипофиза.

Вводный наркоз – наркоз, с помощью которого выключается первоначально сознание больного, минуя стадию возбуждения.

Вестибулярный аппарат (***анализатор***) – система, воспринимающая положение и движение тела в пространстве.

Вилочковая железа (***тимус***) – центральный орган системы иммунитета, ответственный за формирование и функционирование клеточного иммунитета.

Волчанка красная – аутоиммунное заболевание из группы системных болезней соединительной ткани (коллагенозов).

Галлюцинации – психопатологическое состояние, характеризующееся непроизвольно возникающим мнимым восприятием несуществующих объектов.

Гамма-глобулины – иммуноглобулины плазмы крови, содержащие большинство антител.

Гастрин – полипептид слизистой оболочки желудка, вызывающий усиление секреции желудочного сока и усиление перистальтики ЖКТ.

Гастрит – воспаление слизистой оболочки желудка.

Гематома – ограниченное скопление крови в тканях с образованием в них полостей.

Гематурия – наличие крови (эритроцитов) в моче.

Гемоглобин – сложный дыхательный белок крови.

Гемолиз – разрушение эритроцитов с выделением в окружающую среду гемоглобина.

Геморрагия – истечение крови из сосудов при нарушении их целостности, проницаемости их стенок.

Геморрой – расширение вен нижнего отдела прямой кишки с образованием узлов.

Гемостатические средства – кровоостанавливающие средства.

Гемофилия – наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием одного из факторов свертывания крови и проявляющееся кровоточивостью.

Гепарин – натуральный антисвертывающий фактор крови.

Гепатит – воспалительное заболевание печени.

Гепатоцит (***печеночная клетка***) – секреторная клетка паренхимы печени.

Гериатрия – раздел медицины о болезнях пожилых и стариков.

Геронтология – наука о закономерностях старения человека.

Гингивит – воспаление слизистой оболочки десен.

Гинекомастия – увеличение молочных желез у мужчин.

Гидрофильный – «водолюбивый», водорастворимый.

Гидрофобный – не растворимый в воде.

Гипергликемия – повышение глюкозы в крови выше нормы.

Гиперемия – местное увеличение количества крови в органах и тканях в связи с затрудненным ее оттоком.

Гиперсенсибилизация – повышенная чувствительность организма к воздействию какого-либо фактора окружающей среды.

Гипертензия – повышенное давление в сосудах, полых органах, полостях организма.

Гипертонические растворы – растворы, превышающие осмотическое давление плазмы крови.

Гипокалиемия – пониженное содержание калия в сыворотке крови.

Гипоксия – пониженное содержание кислорода в тканях.

Гипотензия – пониженное давление в сосудах, полых органах и полостях организма. Гипотензия артериальная – пониженное АД.

Гипотония – снижение тонуса мышц.

Гистамин – биогенный амин, является медиатором.

Глаукома – заболевание глаз, связанное с повышенным внутриглазным давлением.

Гликогенолиз – процесс образования глюкозы и гликогена из молочной кислоты.

Глоссит – воспаление языка.

Гомеостаз – динамическое равновесие состава, свойств внутренней среды и основных функций организма.

Гуморальный – относящийся к жидким внутренним средам организма.

Дегидратация – лечение, направленное на уменьшение отечности тканей.

Дезинтоксикация – мероприятия по прекращению или снижению действия на организм токсических веществ.

Дезинфицирующие средства – противомикробные средства, используемые для уничтожения микроорганизмов в окружающей среде.

Дезодорирующие средства – вещества, применяемые для устранения или ослабления неприятных запахов.

Деменция – приобретенное снижение интеллекта в связи с органическим поражением головного мозга, нарушение памяти, речи, мышления и др.

Депрессия – психическое состояние, характеризующееся угнетенным или тоскливым настроением и т.д.

Дерматит – воспалительное поражение кожи различного происхождения.

Дерматомикоз – грибковое поражение кожи.

Диарея – понос.

Дилатация – расширение.

Дисбактериоз – нарушение количественного и качественного состава нормальной микрофлоры органа, сопровождающееся ростом нетипичных для него микроорганизмов.

Дискинезия – нарушение координированной двигательной активности, в том числе внутренних органов.

Дисменорея – нарушение менструальной функции.

Диспепсия – нарушение пищеварения в виде изжоги, отрыжки, вздутия живота, поноса и др.

Диффузия – стремление молекул двигаться в направлении объемов с более низкой концентрацией.

Допинг – вещество, временно усиливающее психическую и физическую деятельность, запрещено для применения спортсменами во время соревнований.

Дуоденит – воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Идиосинкразия – необычный (атипичный) эффект лекарства.

Изжога – болезненное ощущение жжения преимущественно в нижнем отделе пищевода, сопровождающееся неприятным вкусом во рту. Обусловлено забрасыванием кислого содержимого желудка в пищевод.

Изотонический раствор – раствор, осмотическое давление которого равно осмотическому давлению плазмы крови.

Иммуноглобулины – белки, обладающие активностью антител. Образуются в плазме и участвуют в создании иммунитета.

Инактивация – потеря веществом биологической активности.

Инвазия – проникновение в организм человека паразитов животного происхождения.

Инотропное действие – действие, направленное на мышечную ткань.

Инсульт – заболевание с внезапным нарушением кровообращения мозга.

Интерлейкины – факторы клеточного иммунитета, являются медиаторами иммунных реакций.

Интерферон – вирусный ингибитор; белок, вырабатываемый клетками макроорганизма, зараженными вирусом.

Ишемия – нарушение кровоснабжения участка органа или ткани.

Канцерогенные вещества (***канцерогены***) – химические вещества, воздействие которых на организм при определенных условиях вызывает развитие опухолей.

Катаболизм – фаза метаболизма, включающая распад молекул питательных веществ (белков и др.) с выделением энергии.

Кахексия – предельное истощение организма.

Кератолитические средства – средства для размягчения и отторжения измененного рогового слоя эпидермиса.

Клиренс – очищение организма от ЛС за единицу времени.

Колика – резкие схваткообразные боли при заболеваниях органов брюшной полости.

Колит – воспаление слизистой оболочки толстой кишки.

Коллапс – тяжелое состояние с падением артериального и венозного давления.

Коллагенозы – поражение соединительной ткани.

Кома – угрожающее жизни состояние глубокого угнетения функций ЦНС с утратой сознания и реакции на внешние раздражители.

Конъюнктивит – воспаление слизистой оболочки (конъюнктивы) глаз.

Кретинизм – эндокринное заболевание, связанное с дефицитом гормонов щитовидной железы.

Ксенобиотики – чужеродные для организма вещества.

Кумуляция – накопление в организме и суммирование действия некоторых ЛС.

Лейкопения – уменьшение числа лейкоцитов ниже нормы.

Лейкотриены – метаболиты арахидоновой кислоты, выделяемые лейкоцитами, тучными клетками.

Лизис – аутолиз (растворение) клеток и тканей под действием ферментов, ЛС.

Лихорадка – повышение температуры тела.

Маниакально-депрессивный психоз – заболевание, характеризующееся периодической сменой состояний повышенного настроения, эйфории с периодами полной ремиссии.

Метаболизм – обмен веществ и энергии.

Миастения – нарушение нервно-мышечной передачи, проявляющееся слабостью и утомляемостью скелетных мышц.

Микозы – заболевания, вызываемые паразитическими грибками.

Миоз – сужение зрачка.

Миозит – воспаление скелетных мышц.

Миокардит – воспаление сердечной мышцы.

Миорелаксанты – вещества, вызывающие расслабление скелетной мускулатуры.

Мигрень – повторяющиеся приступы интенсивной головной боли.

Мутагенность – специфическая токсичность, определяющая способность веществ нарушать генетический код.

Невралгия – синдром приступообразных болей по ходу нерва или его ветвей (седалищного, тройничного и др.).

Неврастения – невроз, характеризующийся повышенной возбудимостью, расстройством сна и др.

Неврит – заболевание периферической нервной системы различного происхождения.

Неврозы – общее название заболеваний ЦНС, обусловленных воздействием психотравмирующих факторов и протекающих с эмоциональными и соматовегетативными расстройствами.

Некроз – гибель части живого организма, необратимое прекращение жизнедеятельности его клеток и тканей (омертвение).

Нефрит – воспалительное заболевание почек.

Нефропатия – заболевание почек невоспалительного характера.

Обкрадывания синдром – усиление ишемии в бассейне закупоренного сосуда в результате оттока крови в соседние, неишемизированные участки при воздействии сосудорасширяющих средств.

Обстипация – запор.

Обструкция – нарушение проходимости, закрытие просвета полого органа, в том числе бронхов, сосудов.

Одышка – нарушение частоты, ритма, глубины дыхания.

Опиатные рецепторы – специализированные участки в мембранах нейронов центральной и периферической нервной системы, некоторых тканей, с которыми образуют связь эндорфины, энкефалины, морфин и другие опиаты; способны воспринимать болевые ноцицептивные импульсы.

Осмос – перемещение жидкости через полупроницаемую мембрану из одной водной фазы в другую с более высокой концентрацией растворенного вещества.

Остеопороз – размягчение костной ткани, снижение прочности костей.

Отек – скопление избыточной жидкости в тканях.

Отит – воспаление какого-либо отдела уха.

Ототоксичность – нежелательные реакции лекарства, проявляющийся в нарушении слуха.

Парез – частичный, неполный паралич; снижение мышечной силы.

Перфорация (***прободение***) – возникновение сквозного дефекта в стенке полого органа.

Пиодермии – гнойничковые болезни кожи, вызываемые микроорганизмами.

Подагра – заболевание, обусловленное нарушением обмена мочевой кислоты и отложением ее солей.

Полиартрит – воспалительное одновременное поражение многих суставов.

Полиневрит – множественное воспаление периферических нервов с периферическими параличами, вегето-сосудистыми расстройствами преимущественно конечностей.

Поллиноз (***сенная лихорадка***) – аллергическое заболевание, вызываемое пыльцой растений, с воспалительными изменениями слизистой оболочки глаз, дыхательных путей.

Потенцирование – значительное усиление фармакологического эффекта одного вещества другим.

Премедикация – применение ЛС при подготовке больного к общей или местной анестезии с целью повышения их эффективности и профилактики осложнений.

Привыкание – сниженная, ослабленная реакция организма на повторное применение лекарств.

Прогестерон – женский гестагенный половой гормон.

Пролекарство – вещество, которое в организме превращается в активное лекарство с характерным для него фармакологическим действием.

Пролиферация – разрастание, увеличение числа клеток какой-либо ткани вследствие их быстрого размножения.

Простагландины – класс БАВ, вырабатываемых клетками различных органов и тканей и выполняющих различные функции в организме.

Психоз – болезненное расстройство психики, проявляющееся расстройством мышления, поведения и т.п. (бред, галлюцинации и др.).

Радикулит – воспаление корешков спинномозговых нервов с болевым синдромом.

Радиопротекторы – средства, ослабляющие поражающее действие ионизирующего поражения.

Рахит – гиповитаминоз D с нарушением костеобразования, функций внутренних органов, нервной системы.

Ревматизм – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы и суставов.

Резистентность – устойчивость организма к воздействию повреждающих факторов.

Релаксация – расслабление скелетной мускулатуры.

Ремиссия – временное ослабление или исчезновение проявлений болезни.

Ренин – фермент, регулирующий тонус сосудов (прессорная функция), катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин.

Репарация (***регенерация***) – восстановление исходной биологической структуры.

Репозиция – искусственное восстановление правильного положения смещенных при переломе отломков костей.

Рефлекс – реакция организма на раздражение при участии нервной системы.

Рефлюкс – передвижение жидкого содержимого полых органов в обратном порядке.

Рецепторы – специализированные чувствительные образования, воспринимающие различные раздражения из внешней или внутренней среды организма и преобразующие их в нервные импульсы.

Рецидив – повторное появление признаков болезни после их временного исчезновения.

Ригидность – повышение мышечного тонуса конечностей и туловища.

Ринит – насморк.

Салуретики – мочегонные средства, усиливающие выделение из организма ионов натрия и хлора.

Саркома – злокачественная опухоль соединительной ткани.

Сепсис – системная воспалительная реакция на инфекцию.

Серотонин – биогенный амин, нейромедиатор ЦНС, обладает сильным сосудосуживающим действием.

Синапс – место функционального контакта, обеспечивающее передачу нервного импульса на орган или с одного нейрона на другой.

Синдром отмены – эффект отрицательного фармакодинамического действия при быстрой отмене лекарства после курсового лечения.

Синергизм – усиление фармакологического эффекта.

Сурфактант – липидно-белково-углеводный комплекс, располагающийся в виде пленки на границе раздела фаз воздух – жидкость в альвеолах легких.

Тахикардия – увеличение частоты сердечных сокращений до 100–180 уд/мин.

Тахифилаксия – толерантность, быстрое привыкание (снижение эффекта при повторном применении ЛС).

Тератогенное действие – способность лекарств вызывать нарушения в развитии плода, приводящие к уродствам.

Тетания – клинический синдром, проявляющийся мышечными спазмами и тоническими судорогами.

Тестостерон – мужской половой гормон.

Тимолептики – антидепрессанты.

Тиреоидные гормоны – гормоны щитовидной железы.

Токолитики – ЛС, расслабляющие мускулатуру матки.

Тонзиллит – воспаление нёбных миндалин.

Транквилизирующее действие – устранение страха, тревоги.

Тремор – дрожание, непроизвольные ритмичные колебательные движения части тела.

Триместр – треть периода беременности.

Тромбоз – образование тромба в просвете сосуда.

Тромболизис (***фибринолиз***) – процесс растворения фибрина.

Тромбоэмболия – острая закупорка кровеносного сосуда в результате отрыва части тромба.

Тучные клетки – особая функциональная группа клеток соединительной ткани, продуцирующих различные БАВ (гистамин, простагландины и др.).

Фарингит – воспаление слизистой оболочки глотки.

Феминизация – появление у лиц мужского пола женских вторичных половых признаков.

Ферменты (***энзимы***) – белки, катализирующие различные метаболические реакции.

Фетотоксическое действие – влияние на плод во 2–3-м триместрах беременности, приводящее к возникновению заболевания и функциональным расстройствам плода.

Флебит – воспаление стенки вены.

Фотодерматоз – болезнь кожи, обусловленная повышенной чувствительностью к солнечному излучению.

Фотосенсибилизирующие средства – средства, повышающие чувствительность кожи к воздействию солнечного света.

Хейлоз – гиповитаминоз $B_{2,}$ шелушение губ, трещины в уголках рта.

Холангит – воспаление желчных протоков.

Холестерин – стериновое вещество с разнообразными функциями, содержится в сыворотке крови.

Холецистит – воспаление желчного пузыря.

Цианоз – синюшное окрашивание кожных покровов.

Цирроз – разрастание соединительной ткани в паренхиматозном органе.

Цистит – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.

Эйфория – повышенное благодушное настроение в сочетании с беспечностью, необоснованным оптимизмом т.д.

Эмбриотоксичность – свойство лекарства или вещества при попадании в организм матери вызывать нарушения развития или гибель плода.

Экзогенные факторы – факторы внешней среды.

Экскреция – выделение из организма конечных продуктов обмена.

Экстрасистолия – аритмия, характеризующаяся преждевременным сокращением сердца (перебоями в работе).

Экстрапирамидные синдромы – расстройства организации движений.

Эндаартериит – воспаление внутренней оболочки артерий.

Эндогенные факторы – факторы, возникающие в организме вследствие внутренних причин.

Эндорфины (***энкефалины***) – опиоидные пептиды головного мозга, связываются с опиатными рецепторами, играют важную роль в формировании боли.

Эндотелий – слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, полостей организма.

Энтерит – воспаление тонкой кишки.

Энцефалопатии – невоспалительные поражения головного мозга.

Эстрогены – женские половые гормоны яичников.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

ГЛАВА 2. **ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ**
ГЛАВА 3. **ВОПРОСЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ**

1 – а, в, г, ж
2 – в, д, е
3 – б, г
4 – б, в
5 – а, б, е
6 – а, б, г
7 – а, б, в
8 – а
9 – г

ГЛАВА 4. **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

Средства, действующие в области афферентных (чувствительных) нервов

1 – б, г, д
2 – б, в
3 – б, в
4 – а, б, в
5 – а, б, д
6 – в, г

Средства, действующие в области холинергических синапсов (холинергические средства)

1 – б, в
2 – б, г, д
3 – в
4 – а, г
5 – в, г
6 – в
7 – б

Средства, действующие в области адренергических синапсов

1 – а, г, е
2 – б, в
3 – а, б, г
4 – а, б, г
5 – б, в
6 – б
7 – б, г
8 – в

ГЛАВА 5. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦНС**

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС

Средства для наркоза. Спирт этиловый

1 – а, в, д
2 – б, в, д
3 – б, г
4 – а, в, г, д

Снотворные, противосудорожные средства

1 – а, б
2 – а, б
3 – б, в, г
4 – а, в
5 – б
6 – б, в, д

Анальгетики

1 – б, в, е
2 – б
3 – а, б, в
4 – а, б, д
5 – а

Психотропные средства

1 – а, б, в, г
2 – б, в
3 – а, д
4 – б, г
5 – б, в, г
6 – в

Лекарственные средства, возбуждающие ЦНС

1 – б, г
2 – б, в, д
3 – а, г
4 – б, г
5 – б, в
6 – б, в

ГЛАВА 6. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

Лекарственные средства, влияющие на органы дыхания

1 – в
2 – а, в
3 – а, б
4 – в
5 – б

Лекарственные средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме и отеке легких

1 – а, в
2 – а, в, д
3 – б, в, д
4 – а, г
5 – в, г

Мочегонные средства (диуретики)

1 – а, г
2 – а, б, г
3 – в, г
4 – б
5 – г
6 – б, г
7 – б, г

Антигипертензивные средства

1 – в, д
2 – в
3 – б, в, г
4 – б
5 – в
6 – б, в, г
7 – б, г
8 – а, б, в

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения

1 – б, г
2 – а, в
3 – в
4 – г
5 – в, г, д
6 – г, д
7 – б, в
8 – а, б, г
9 – а, в, г

Антиаритмические средства

1 – а, в
2 – в
3 – а
4 – б
5 – в, г
6 – б
7 – а, в
8 – а, б, в

Средства, применяемые при сердечной недостаточности

1 – в, г
2 – в
3 – б, г, д
4 – а, б, в, г
5 – а, г
6 – в
7 – б, г

Гиполипидемические (антиатеросклеротические) средства. Средства, улучшающие мозговое кровообращение

1 – а, в
2 – б, г
3 – в, г
4 – б, г
5 – б, в

Лекарственные средства, влияющие на систему крови

Средства, влияющие на кроветворение

1 – а, в
2 – а, б
3 – б
4 – в, г
5 – в

Средства, влияющие на систему свертывания крови и фибринолиз

1 – а, в
2 – в
3 – б
4 – б, в
5 – а, г, д
6 – а, б, в, д
7 – а
8 – б

Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения

1 – б, в
2 – б, в, д
3 – а, г, д
4 – а
5 – б, в
6 – б, в, д
7 – в, г
8 – б

Средства, применяемые при нарушении секреторной функции поджелудочной железы; влияющие на процессы желчеобразования и желчевыделения; регулирующие моторную функцию желудочно-кишечного тракта

1 – а, д
2 – а, д
3 – а, г
4 – б, в
5 – б, д
6 – б
7 – б, в
8 – б

Лекарственные средства, влияющие на миометрий (маточные средства)

1 – б, г
2 – б, в
3 – б, в
4 – а, г
5 – б, в

ГЛАВА 7. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Гормональные лекарственные средства гормонов гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, поджелудочной железы и пероральные противодиабетические средства

1 – а, в, д
2 – б, в
3 – в, д
4 – а, г
5 – а, в, г
6 – б, в
7 – а, б, в
8 – б, в

Лекарственные средства коры надпочечников, половых гормонов

1 – а, в, д
2 – а, б, г
3 – в, г
4 – а, в
5 – 1, в, г
6 – а, в, е
7 – г

Витамины

1 – а, в, г
2 – б, в
3 – а, в
4 – а, б
5 – г, д
6 – а, в
7 – а, в
8 – в, д
9 – а, б
10 – а, б, в, г

Средства неспецифической стимулирующей терапии. Биогенные стимуляторы

1 – д
2 – а, б
3 – б, в
4 – б, в

ГЛАВА 8. **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**

1 – б, г
2 – а, в
3 – в
4 – а, б
5 – в, г
6 – в, г
7 – б, в
8 – б, д
9 – б
10 – а, г

ГЛАВА 9. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ (ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА)**

Средства, применяемые при гипоиммунных состояниях

1 – б, в
2 – а
3 – б, в
4 – а

Средства для лечения гипериммунных состояний (противоаллергические средства)

1 – а, б, д
2 – а, б, г
3 – б, в
4 – а, б, в
5 – в, г

ГЛАВА 10. **ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА**

Антисептические и дезинфицирующие средства

1 – а, б, в
2 – а, б, д
3 – в, г
4 – а, б
5 – в, г

Химиотерапевтические средства

Антибиотики

1 – а, г, д
2 – а, в, г
3 – а, б, г, д
4 – а, в
5 – в, д
6 – в, г, д
7 – б, в, д
8 – б, в

Синтетические противомикробные средства

1 – а, в, г
2 – в, г
3 – а
4 – б
5 – б, в
6 – а, в, д

Противотуберкулезные, противопротозойные средства

1 – б, в, г
2 – в, г
3 – а, в
4 – б, в
5 – б, г
6 – а

Противогрибковые, противовирусные, противоглистные средства

1 – а, в
2 – а, б
3 – а, б, в
4 – в, г
5 – б
6 – а, в, г
7 – а
8 – а, г

ГЛАВА 11. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

ГЛАВА 12. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ**

1 – в, г
2 – б
3 – а, в
4 – а, б
5 – б
6 – а, б

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский*, *М.Д.* Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд. М., 2012.

2. *Майский*, *В.В.* Фармакология с рецептурой / В.В. Майский, Р.Н. Аляутдин. 3-е изд. М., 2017.

3. *Аляутдин*, *Р.Н.* Фармакология / Р.Н. Аляутдин. М., 2016.

4. *Виноградов*, *В.М.* Фармакология с рецептурой / В.М. Виноградов, Е.Б. Каткова, Е.А. Мухин. СПб., 2000.

5. *Харкевич*, *Д.А.* Фармакология / Д.А. Харкевич. 10-е изд. М., 2010.

6. *Гаевый*, *М.Д.* Фармакология с рецептурой / М.Д. Гаевый, Л.М. Гаевая. М., 2016.

7. Государственный реестр лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Минск, 2019.

8. Клиническая фармакология и фармакотерапия/ под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 3-е изд. М., 2013.

ОГЛАВЛЕНИЕ